

**RELATO OFICIAL**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CIRUGÍA**

**TEMA:**

**CÁNCER DE PULMÓN**

**RELATOR:**

**DOMINGO J CHIMONDEGUY**

**2010**

## ÍNDICE

- 1- Prólogo
- 2- Introducción
- 3- Epidemiología
- 4- Tabaquismo
- 5- Anatomía Patológica
- 6- Bases moleculares y Carcinogénesis
- 7- Presentación clínica
- 8- Nódulo pulmonar
- 9- Nódulos sub- sólidos
- 10- Detección temprana
- 11- Diagnóstico- Evaluación inicial
- 12- Estadificación
- 13- Evaluación preoperatorio
- 14- Manejo perioperatorio
- 15- Tratamiento quirúrgico
- 16- Resultados del Tratamiento quirúrgico
- 17- Tratamiento adyuvante
- 18- Situaciones especiales
- 19- Conclusiones
- 20- Bibliografía

## PRÓLOGO

La Sociedad Argentina de Cirugía Torácica me ha honrado sobremanera al confiarme el Relato oficial del 54° Congreso Argentino de la misma especialidad. No diré que este nombramiento es innmercedo, porque incurriría en alguna falta contra aquellos que me han conferido este honor, pero sí me han puesto ante una enorme responsabilidad, conociendo el prestigio de tantos colegas que me rodean y forman parte de nuestra Sociedad,

No solamente por el honor que supone el ser nombrado para tanta alta función sino por el tema que me fue confiado el cual me parece de suma importancia, por el impacto que supone en la población en general y por ser el núcleo de desarrollo de buena parte de los Servicios de Cirugía Torácica de nuestro país.

Evitaré superponerme con otros Relatos oficiales que hayan abordado tema relacionados, tal es el caso en lo que respecta a la historia de la cirugía argentina en general y la cirugía torácica en particular. Este punto fue desarrollado de manera magnífica por el Doctor Eduardo Saad en el año 2005<sup>1</sup>

Como tema fue abordado ya en otras oportunidades, en primer lugar por el Doctor Mario Milano en lo que fuera el primer Relato Oficial de la Sociedad Argentina de Cirugía Torácica en el año 1993 y más adelante por el Doctor Bartolomé Vassallo, en el punto específico de la estadificación del cáncer de pulmón<sup>2</sup>. La importancia del tema demuestra su vigencia al ser votado nuevamente como tema de Relato, para este año.

La Comisión Directiva no me ha puesto ninguna condición al encargarme este tema y además me ha permitido dada la extensión inabarcable del tema, que yo decida con mi mejor criterio qué aspectos resaltar. He decidido restringir el tema casi exclusivamente al carcinoma de células no pequeñas, por lo tanto cada vez que me refiera al cáncer de pulmón, salvo que haya alguna especificación, el término se refiere al carcinoma de células no pequeñas, también llamado no microcítico.

También se aclara que siendo tan común hoy en día la consulta de la literatura en idioma inglés, si bien he tratado de evitar los tan invasores anglicismos, existen lectores que están muy acostumbrados a procesar la información en dicho idioma, se tratará toda vez que sea posible evitar los mismos, pero cuando se crea oportuno se pondrá entre paréntesis el término utilizado habitualmente o directamente se expresará en inglés, especialmente en términos estadísticos como hazard ratio, disease free survival, outcome, etc.

Al tener que decidir qué enfoque darle me he encontrado con la dificultad de tener que decidir entre volcar exclusivamente la experiencia de un grupo de trabajo, con los sesgos que esto presupone, por un lado y por otro lado transmitir la experiencia internacional, especialmente la que se encuentra “avalada” por la hoy tan en boga medicina basada en la evidencia y las guías de práctica clínica, las que como su nombre lo indica guiará especialmente a los cirujanos menos habituados al manejo y tratamiento de esta patología.

Dado que los destinatarios y la población blanco de este Relato es heterogénea, he querido por un lado que sirva de alguna manera como una especie de Guía de Práctica Clínica, lo que será resaltado como RECOMENDACIÓN o simplemente R. Al mismo tiempo he explorado la extensa bibliografía, que en número creciente se ha publicado en los temas más controvertidos y los que son motivo de discusión en los medios que frecuentamos, entre los cirujanos torácicos de mayor experiencia y con mayor dedicación a este tema; esta bibliografía fue analizada críticamente a la luz de la experiencia personal desarrollada a lo largo de años de trabajo y dedicación

Al analizar la medicina basada en la evidencia se nota una dificultad repetitiva en lo que hace a la validez externa de dicha evidencia. Concretamente uno se puede preguntar: ¿los pacientes incluidos en el trabajo analizado, son similares a los pacientes que el cirujano tiene que atender en la práctica diaria?; la respuesta muchas veces será que no y es por eso que he querido enriquecer el Relato con el análisis de una población quirúrgica, consecutiva, sin exclusiones, para que sea representativa de la práctica actual.

He analizado la población atendida consecutivamente en los Hospitales Británico de Buenos Aires y en el Hospital Universitario Austral (Pilar- Pcia de Bs As), durante el período 2000-2009. Tiene la ventaja de ser una experiencia concreta, de un grupo quirúrgico y puede ser representativo de la realidad en lo que respecta al diagnóstico, estadificación, tratamiento y pronóstico del cáncer de pulmón de nuestro país. Sin embargo se encontrará que dado que no es una población seleccionada, los criterios no han sido unánimes y las decisiones como ocurre habitualmente han sido condicionadas por múltiples factores: características propias de los pacientes, su entorno socio- cultural, influencias económicas, difíciles de analizar y agrupar; y en muchas ocasiones no comparables a las series internacionales. Al ser al mismo tiempo un análisis retrospectivo, con las falencias metodológicas que esto presupone, se ha querido evitar los sesgos volcando todos los datos disponibles en el momento de la revisión de las historias clínicas. Para esto he contado con la invaluable ayuda de los distintos integrantes del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Británico de Buenos Aires, el Doctor Gustavo Lyons y los residentes del Servicio: los Doctores Leonardo Pankl y Matías Lescano. Lo mismo debe decirse de los miembros del Hospital Universitario Austral los Doctores Javier Ansede y Juan Braga Menéndez.

En la formación de un cirujano y cada uno de ustedes ha sido testigo de esta afirmación, son muchos los que influyen y colaboran en su formación, por lo tanto sería interminable el registro de agradecimiento a todos los que de una u otra manera han contribuido en mi formación, pero sepan que están incluidos dentro de este Relato y los tengo en mi recuerdo y agradecimiento sincero.

Pero de todas maneras no quiero dejar de mencionar al Doctor Tomás Angelillo Mackinlay quien ha sido el “fundador” del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Británico, o sea el iniciador y formador directa o indirectamente de este grupo de trabajo.

Desde ya que no solamente de la cirugía torácica vive el hombre y este Relato no hubiera sido posible sin la colaboración y apoyo de mi familia, especialmente mi mujer, María y el aguante de mis hijos: Domingo, Lucía, Clara, Tomás y el menor de ellos Iñaki a quienes he robado innumerable cantidad de horas y de dedicación.

## INTRODUCCION

**DEFINICIONES** El término cáncer de pulmón hace referencia a las neoplasias que se originan en la vía aérea o en el parénquima pulmonar. Este Relato se restringirá al carcinoma no microcítico (non-small cell lung cancer (NSCLC)), el que representa la enorme mayoría de los tumores tratados en nuestro medio.

El cáncer de pulmón es la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo entero, tanto en el hombre como en la mujer; en este último caso es así desde el año 1985, año en que la mortalidad por cáncer de pulmón superó al cáncer de mama.

En la Argentina existen pocos datos de orden estadístico, los datos publicados por el Ministerio de la Salud de la Nación<sup>3</sup> permiten inferir la probabilidad de un sub- registro. Si tenemos en cuenta la mortalidad por esta enfermedad y la tasa de tabaquismo, sabiendo que existe entre las dos una relación muy estrecha, y por lo tanto en primera instancia se deduce que la mortalidad debería ser superior a la registrada.

La mortalidad específica por cáncer de pulmón, reportada en nuestro país, sumados ambos sexos es 23,20 por cada 100.000 habitantes, lo que determinan alrededor de 9000 muertes por año. Discriminado por sexo la tasa es de 37,61 para el sexo masculino, la que supera ampliamente la suma de muertes por cáncer de colon, recto y próstata (35,17). Por otra parte, para el sexo femenino es de 9,18, muy por debajo de la mortalidad de cáncer de mama (26,7). Al analizar las tasas oficiales se identifican algunos problemas de calidad en los reportes; para nombrar solo uno de ellos, las muertes por cánceres de origen desconocido es muy superior a las cifras habituales reportadas en el resto del mundo; como es sabido en la práctica diaria es muy habitual la escasa importancia que se le da a la confección del certificado de defunción, principal fuente de información para llenar los registros públicos. El análisis simple de este dato le quita prima facie confiabilidad a los registros nacionales, donde como dije se deduce un subregistro. El Registro de

la ciudad de Concordia por su parte, comunicó cifras ligeramente diferentes de 41,1 para el sexo masculino y 6,6 para las mujeres.

En todos los registros el cáncer de pulmón figura como la primera causa de mortalidad por cáncer, representando a su vez las muertes por cáncer el 20% de la totalidad de las muertes.

Como decíamos son escasas las referencias en la Argentina en lo que respecta a registro nacional de frecuencia de cáncer de pulmón. Pero si de todas maneras extrapolamos las cifras de cáncer de pulmón en EEUU y otras partes del mundo, relacionándolo con su principal factor de riesgo, el hábito tabáquico, y lo correlacionamos con las tasas de tabaquismo en el país, podremos concluir que también en la Argentina el cáncer de pulmón, representa un verdadero flagelo y deberán extremarse los recaudos para lograr contrarrestar su constante crecimiento.

En el mundo el cáncer de pulmón y las muertes relacionadas con el mismo se han incrementado en proporciones epidémicas, especialmente en aquellos países como los asiáticos, en correlación muy estrecha con un crecimiento sostenido y significativo del tabaquismo. La estimación mundial de muertes anuales por cáncer de pulmón es de alrededor de un millón de personas.

La alta mortalidad se explica por distintos factores, en primer lugar por la agresividad biológica y la escasa manifestación sintomática, lo que determina diagnósticos tardíos en la mayoría de los casos.

Las diferencias en la expectativa de vida son diametralmente opuestas entre los pacientes que logran una resección quirúrgica completa en estadios tempranos, si se los compara con aquellos que reciben otro tipo de tratamiento. Es por eso que existe una preocupación creciente en lograr diagnóstico en etapas cada vez de manera más temprana.

Podemos aseverar que la tasa de curabilidad para el Estadio I es alta, como dije más arriba en etapa temprana, particularmente cuando el tamaño del tumor es  $\leq$  a los 10 mm., lógicamente las cifras disminuyen a medida que el tumor aumenta de tamaño<sup>4</sup>.

Sin embargo a pesar de esta alta tasa de curabilidad en el Estadio I, solamente el 15% de los tumores son diagnosticados en este Estadio y por lo tanto la tasa de curabilidad global, teniendo en cuenta la totalidad de los Estadios combinados continúa siendo de alrededor del 10-13%<sup>5</sup>

La experiencia llevada a cabo por la Doctora Claudia Henschke, se resume en el gráfico a continuación.

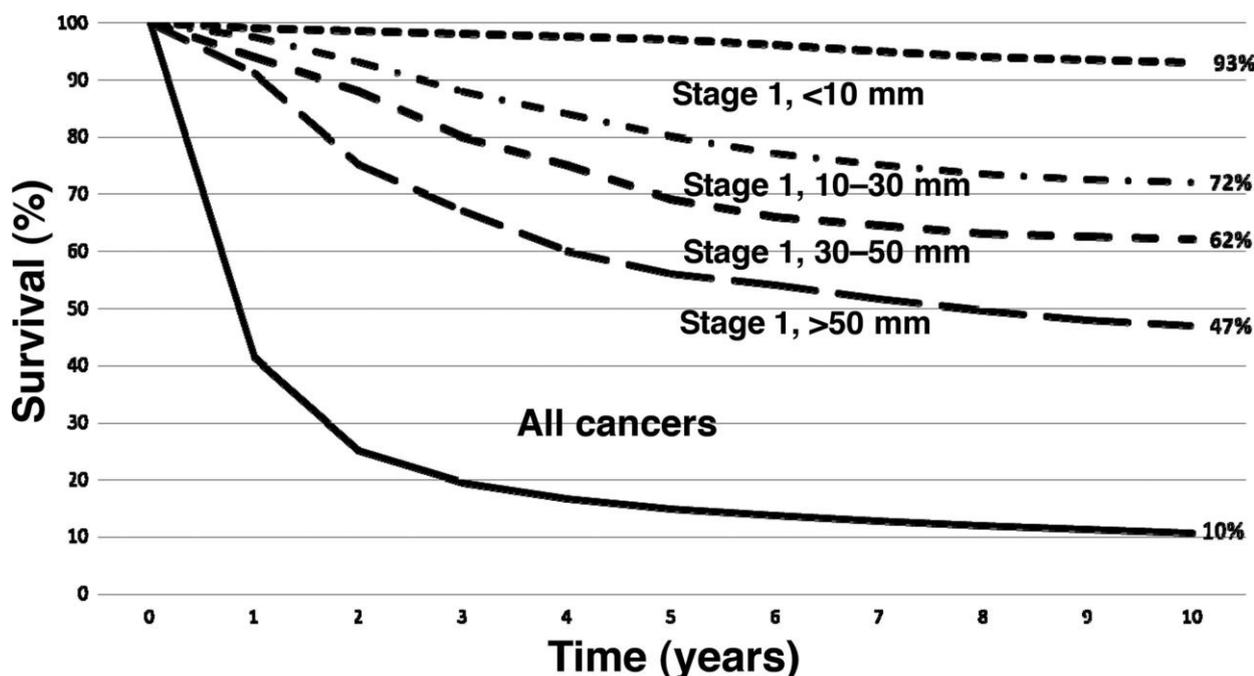


Figura 1: supervivencia de acuerdo al tamaño del tumor<sup>6</sup>

El cual permite enfatizar, la importancia de diagnosticar el tumor en su menor tamaño, tema que será discutido más adelante<sup>6</sup>.

Podemos decir por tanto, que el problema que se debe atacar tiene aspectos múltiples. Por un lado la prevención primaria atacando la alta tasa de tabaquismo, por otra parte el diagnóstico tardío; poco podemos hacer sobre la agresividad biológica del tumor.

Desgraciadamente el 75% de los pacientes con cáncer de pulmón se presenta con síntomas debido a compromiso de enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastática, con menor probabilidad de curación a largo plazo.

Si bien el tema será discutido de manera extensa más abajo, podemos adelantar que existe una enorme controversia entre los defensores a ultranza de los programas de detección temprana (screening), enfrentados con aquellos grupos que sostienen una actitud que podríamos llamar nihilista y que basados en la escasa repercusión en la supervivencia de los programas de detección temprana, a pesar de lograr mejores tasas de resección y contar con una mayor proporción de estadios tempranos reseçados de manera completa, contraindican dichos programas en forma extensa, por lo que consideran que deben ser reservados para estudios de investigación.

Para finalizar esta introducción quiero resaltar la importancia actual del cáncer de pulmón por su alta frecuencia y por el impacto que determina en la salud de la población y en la economía del país, a través de gastos directos o indirectos.

Una última aclaración, siendo la revisión de los registros clínicos de manera retrospectiva, se constatará la variación en las distintas poblaciones analizadas, ya que se toma como nuevo N, la totalidad de datos logrados en cada uno de los ítems evaluados.

## **Epidemiología:**

**Edad:** El segmento poblacional más afectado son aquellos mayores de 50 años de edad que tienen antecedentes de tabaquismo.

El cáncer de pulmón afecta sobre todo a personas entre los 60 y los 65 años. Menos del 15% de los casos ocurren en pacientes menores de 30 años de edad. La edad promedio de las personas a las que se les detecta cáncer del pulmón es 60 años. Por razón de que en muchos países se ha observado un aumento en la cantidad de fumadores jóvenes, pueden esperarse cambios en la mortalidad por edades en las próximas décadas.

En nuestra experiencia conjunta (Hospital Británico y Hospital Austral) sobre una población de 386 pacientes operados con intención curativa la edad promedio fue de 62 años, con edades que oscilaron entre 39 y 86 años. El promedio de edad fue ligeramente inferior para la mujer 60,79 comparado con 62,5 para el hombre. No hubo diferencia significativa al comparar las edades entre sintomáticos y asintomáticos. Solamente una ligera diferencia entre las mujeres fumadores (58,54 años) y los hombres fumadores (62 años)

El pico se presentó en la quinta y sexta década, las que sumadas aportaron 262 pacientes, lo que representa el 67,5% de toda la población. Si contamos a la población comprendida entre los 50 y los 70 años se encuentra casi el 70% (69,7%) del total de los pacientes operados, encontrándose tan solo un 9,9% en pacientes menores de los 50 años. Un grupo etario importante si tenemos en cuenta la problemática que representa a la hora decidir es el de mayores de 70 años, que en nuestra experiencia abarcó un 20,4%.

Al dividir la población en tres períodos iguales de 40 meses cada uno y comparar las edades promedio, no se observó ninguna diferencia en las distintas épocas.

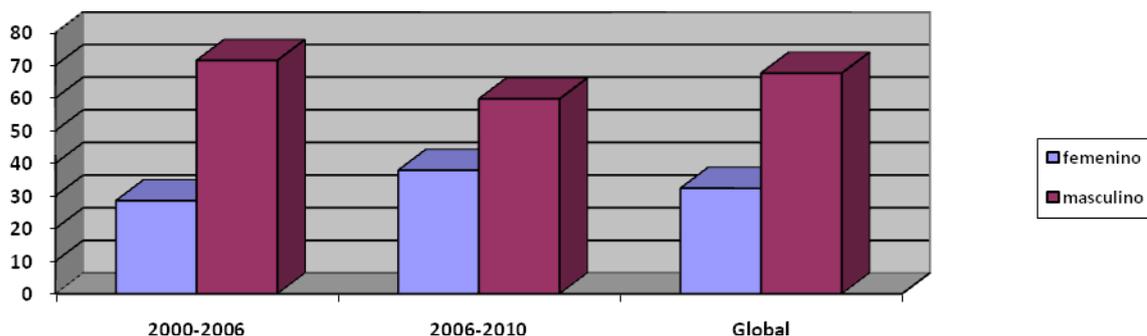


Gráfico 1: Distribución según sexo combinando 2 períodos (2000-2006) con respecto al 3° período y la distribución global.

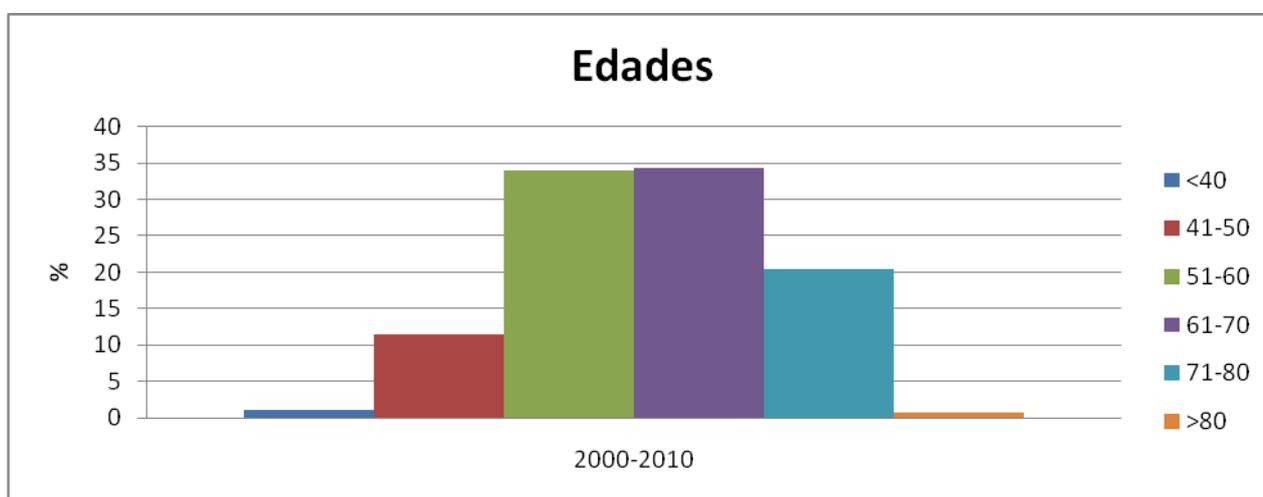


Gráfico 2: Distribución según edades

### Género

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en el varón, especialmente en el este de Europa, con tasas cercanas a 70 casos por cada 100,000 habitantes y año en los países con más casos y una tasa cercana a 20/100,000 en países como Colombia, Suiza y otros países que reportan las incidencias más bajas. La tasa entre mujeres es aproximadamente la mitad de la de los hombres, con tasas cercanas a 30 por cada 100,000 mujeres y año en los países con más casos y una tasa cercana a 20 en países como Colombia, Suiza y otros países que reportan las incidencias más bajas. India tiene una tasa de 12.1 y 3.8 por 100,000 entre hombres y mujeres respectivamente. En la mujer sigue teniendo una menor incidencia, pero la muerte por cáncer de pulmón ya se ha situado en algunos países en segundo lugar después del cáncer de mama, incluso en primer lugar.

Aunque la tasa de mortalidad entre los hombres de países occidentales está disminuyendo, la tasa de mortalidad de mujeres por cáncer de pulmón está aumentando, debido al incremento en el número de nuevos fumadores en este grupo.

En nuestra experiencia la mujer contribuyó con 32,4%. Si nuevamente dividimos la experiencia en tres períodos vemos un aumento en la cantidad de personas de sexo femenino en el último período cuando se lo compara con los otros dos, aumentando de un porcentaje inicial del 28,5 a un 37,5% de la población

Tabla N° 1: Distribución por sexo de acuerdo a diferentes períodos

	Masculino	Femenino	TOTAL
<i>1° + 2° periodo</i>	158 (71,49%)	27(28,5%)	221
<i>3° período</i>	103(62,4%)	62(37,5%)	165
<b>TOTAL</b>	261(67,6%)	125(32,3%)	386

### **Etiología:**

Entre los carcinógenos más estudiados y aceptados, figuran en primer lugar aquellos incluidos en el humo del cigarrillo, pero también se reconocen hoy, como potenciales carcinógenos, la radiación ionizante e infecciones virales. La exposición a estos agentes causa cambios sobre el ADN de las células, acumulándose progresivamente las alteraciones genéticas que finalmente transforman el epitelio que reviste los bronquios del pulmón.

**El tabaco:** La relación con el tabaquismo es tal que la incidencia de muerte por cáncer de pulmón guarda relación directa y proporcional con la cantidad de cigarrillos consumidos

Tabla N° 2: Mortalidad de acuerdo a consumo tabáquico.

Cantidad de cigarrillos	Mortalidad por cada 100.000
10 cig/d	46
10-20 cig/d	95
20- 40 cig/d	108
> 40 cig/d	264

La asociación más consistente con el cáncer de pulmón es con el consumo de cigarrillo; esto ha sido demostrado en múltiples estudios y en diferentes lugares geográficos. En 1991 Shopland et al mostraron que el riesgo relativo de contraer cáncer de pulmón para el hombre es de 22,36 y de 11,94 para las mujeres, cuando es comparado con no fumadores<sup>7</sup>. Demostrando al mismo tiempo que el 98% de los tumores en hombres y el 78% en las mujeres eran atribuibles al cigarrillo.

En la Argentina el Instituto de Oncología Angel H Roffo realizó un trabajo de tipo Casos- controles. El objetivo principal de este estudio fue analizar los riesgos para cáncer de pulmón asociados con exposiciones ocupacionales, en un país en vías de desarrollo, donde el cáncer de pulmón es la primera causa de mortalidad por cáncer en hombres. El estudio incluyó 200 hombres con esta patología y 397 controles hospitalarios. El Odds Ratio (OR) para fumadores actuales fue 8,5, mientras que los ex-fumadores mostraron un OR de 5,3. La fracción atribuible al hábito de fumar fue del 85%. Se observaron riesgos estadísticamente significativos para:

- empleo en la industria de bebidas alcohólicas (4,5, 95% CI:1,02-20,2),
- aserraderos (4,6, 95% CI:1,1-18,4),
- industrias químicas, plásticos (1,8, 95% CI:1,04-3,2),
- cerámica, loza, vidrio o productos minerales no metálicos (3,4, 95% CI:1,1-10,6).
- Otros riesgos elevados, pero sin significación estadística, fueron encontrados para
  - la industria y el trabajo en la reparación del calzado de cuero (2,1, 95% CI:0,8-5,4),
  - la industria de la goma (3,4, 95% CI:0,9-12,4),
  - el grupo de metalúrgicos que incluye los soldadores (1,9, 95% CI:0,8-4,4),
  - los mecánicos de automotores (2,0, 95% CI:0,9-4,2),
  - los trabajadores en servicios de limpieza (1,9, 95% CI:0,8-4,5)
  - y los trabajadores agrícolas (2,4, 95% CI:0,9-6,0).

Es interesante ya que es un trabajo realizado enteramente en el país, basado en una población multi-institucional.

El tabaquismo ejercería su poder carcinogénico a través de sustancias químicas que se ligan y producen la mutación del ADN. Investigadores identificaron 22.910 substituciones somáticas, incluyendo 134 exones de codificación.

Es por lo tanto el factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón; sin embargo no deben olvidarse otros factores que no solamente son importantes por sí mismo, sino también son potenciadores del riesgo en los pacientes fumadores. Debe mencionarse entre otros al:

- **Radón:** es un gas radiactivo que se produce por la desintegración natural del uranio. El radón es invisible y no tiene sabor ni olor. Este gas puede concentrarse en los interiores de las casas y convertirse en un posible riesgo de cáncer.
- **Asbesto:** es otro factor de riesgo para el cáncer de pulmón. Las personas que trabajan con asbesto tienen un riesgo mayor de padecer de cáncer de pulmón y, si además fuman, el riesgo aumenta enormemente. Aunque el asbesto se ha utilizado durante muchos años, los gobiernos occidentales casi han eliminado su uso en el trabajo y en los productos para el hogar. En la Argentina está ampliamente difundido y su uso se encuentra escasamente fiscalizado.
- **Otro:** Presentan alto riesgo de padecer cáncer de pulmón los trabajadores relacionados con la industria además del asbesto ya mencionado, el arsénico, azufre, (las tres Aes), cloruro de vinilo, hamatita, materiales radiactivos, cromatos de níquel, productos de carbón, gas mostaza, éteres de clorometilo, gasolina y derivados del diésel, hierro, berilio, etc.

Si consideramos que el paciente no fumador tiene una probabilidad de padecer el cáncer de pulmón igual a 1, que el fumador tiene 30 ó 40, el trabajador de estas industrias tiene un riesgo cinco veces aún mayor. Todos los tipos de radiaciones son carcinogénicas. El uranio es débilmente radiactivo, pero el cáncer de pulmón es cuatro veces más frecuente entre los mineros de las minas de uranio no fumadores, que en la población general y diez veces más frecuente entre los mineros fumadores.

Es concebible que los:

- Contaminantes de la atmósfera (especialmente la urbana) jueguen algún papel en el incremento de la incidencia del cáncer de pulmón. Su presentación es más frecuente en la ciudad que en el campo 1,3 vs 2,3 veces superior entre varones con similar consumo de cigarrillos) debido a la presencia de:
- Humos de motores de explosión (coches y vehículos a motor en general) y sistemas de calefacción. El dióxido de sulfuro, es una de las sustancias reductoras cancerígenas más importantes.
- Partículas de brea del pavimento de las calles.
- Partículas radiactivas. El gas radón natural y la radiactividad son muy abundantes en algunas zonas geográficas<sup>8,9</sup>.

Se ha demostrado asimismo que el medio ambiente contaminado por humo de cigarrillo está asociado con un aumento del riesgo de contraer cáncer de pulmón. Un estudio retrospectivo europeo estimó que entre un 16 y un 24% de cánceres de pulmón entre no fumadores o ex fumadores de larga data eran atribuibles a la contaminación del medio ambiente por humo de cigarrillo<sup>10</sup>.

Los factores previamente expuestos tienen un mecanismo de acción igual que el tabaco. Aunque la mayoría de los autores reconocen que el factor urbano tiene una contribución pequeña, en la incidencia del cáncer de pulmón, el principal culpable, con aplastante diferencia numérica, es el tabaco.

## Otros factores

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

Además de estos contaminantes ambientales se sabe hoy día que existirían factores que pueden potenciar el efecto del cigarrillo como causante del cáncer de pulmón en pacientes con enfermedades pulmonares,

especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La EPOC es una co-morbilidad común y que acompaña a los pacientes con cáncer de pulmón, en una proporción que se estima que entre 40 y el 70% dependiendo del criterio utilizado para definir diagnosticar la misma. Teniendo un causante común, como el hábito tabáquico se ha hipotetizado que existe una mera coincidencia, sin embargo un estudio llevado a cabo en Auckland, Nueva Zelanda, encontró que en pacientes con cáncer de pulmón, luego de equiparar los grupos de análisis por edad, sexo, y cantidad de exposición al tabaco (medida por cantidad de paquetes/año, los pacientes con cáncer de pulmón se acompañaban de EPOC en el 50% contra un 8% del grupo control. (Odds ratio 11,6  $p < 0.0001$ ). Los autores concluyen que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un factor de riesgo común y a la vez independiente de cáncer de pulmón<sup>11</sup>.

**Neoplasia previa:** Debe tenerse en cuenta también el antecedente de neoplasia previa, un tabaquista con antecedente de neoplasia previa tiene mayor probabilidad de tener un segundo cáncer, lo que se ve incrementado a su vez en el cáncer de pulmón si el paciente fuma.

**Predisposición familiar:** También debe interrogarse sobre antecedentes familiares, ya que existe una tendencia familiar reconocida. Algunos autores sugieren que esta predisposición podría estar cruzada con la predisposición a contraer cualquier otra de las enfermedades relacionadas con el tabaco

**Virus:** Se sabe que ciertos virus pueden causar cáncer de pulmón en animales y evidencias recientes sugieren que tienen un potencial similar en humanos. La relación de los virus con el cáncer de pulmón tiene dos bases diferentes:

- En el ámbito experimental, se supone una incidencia de metaplasia del epitelio bronquial producida por paramixovirus, el Virus del Papiloma Humano, el Papovirus SV-40, el virus BK, virus JC y el citomegalovirus
- En cuanto a la patología humana, se observa una vinculación con el carcinoma bronquioalveolar, probablemente por alteración del ciclo celular y la inhibición de la apoptosis, permitiendo división celular descontrolada.

**Dieta:** Algunos estudios concluyen que una alimentación con pocos alimentos de clase vegetal, podría aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en personas que están expuestas al humo del tabaco. Es posible que las manzanas, las cebollas y otras frutas y alimentos de origen vegetal contengan sustancias que ofrecen cierta protección contra el cáncer de pulmón.

Se piensa que ciertas vitaminas, sobre todo las vitaminas A y C, son protectoras de la mucosa bronquial, por su capacidad de inactivar los radicales libres de los carcinógenos, o por su capacidad de regular de forma precisa ciertas funciones celulares, a través de distintos mecanismos. Sin embargo, no hay estudios que hayan podido demostrar que el uso prolongado de multivitaminas reduce el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

El  $\beta$ -caroteno fue ineficaz como quimioprevención del cáncer de pulmón. Dos extensos estudios, que involucraron 18000 y 29000 participantes, respectivamente, demostraron que el consumo de beta-caroteno incrementó (en lugar de reducir) el riesgo de contraer cáncer de pulmón (18% de media), y particularmente en el caso de los fumadores de 40 o más cigarrillos diarios, que experimentaron un incremento en la incidencia del 42%. Desde el año 2007 no se recomienda el uso de  $\beta$ -caroteno como suplemento quimiopreventivo del cáncer de pulmón en individuos con antecedentes de consumo de cigarrillos mayor a 20 paquetes-año o con antecedentes familiares o personales de cáncer de pulmón.

Irónicamente, durante el curso de estos estudios, el efecto carcinogénico del beta-caroteno se tradujo en un aumento de la mortalidad por cáncer de pulmón, precisamente en quienes consumieron beta-caroteno con la esperanza de proteger su salud. Esto sucedió tanto en aquellos que recibieron beta-caroteno solo o combinado con vitamina A o E. Investigaciones relacionadas a la vitamina E muestran evidencias concluyentes que esa vitamina tomada en grandes dosis, puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón entre fumadores. Los estudios especulan que el beta-caroteno, considerado tradicionalmente como un

antioxidante podría metabolizarse a "pro-oxidante" una vez dentro del organismo humano y de esta manera favorecer los procesos de carcinogénesis.

### Susceptibilidad genética:

Sin menospreciar el aspecto previo, se hipotetiza hoy día acerca de una susceptibilidad individual a estos insultos del medio ambiente.

Existe evidencia que tanto el cáncer de pulmón en general como el asociado al cigarrillo, tiene un componente genético heredado, a pesar de lo cual el componente no ha sido probado en forma concluyente.

### Análisis de la población:

En lo que hace a nuestra población en los casos en los que se pudo recabar el hábito tabáquico de los registros clínicos, se observó que el 83,8% de los pacientes operados se trataba de fumadores, agrupando en esta condición tanto a los fumadores actuales como a los ex tabaquistas.

Al analizar la relación entre forma de presentación en cuanto a si eran sintomáticos o asintomáticos en el momento del diagnóstico; se observó que el 34,9 de los pacientes presentaban síntomas de distinta índole, este punto será ampliado más adelante. Lo interesante es que como se describe en otras series el 37,7% de los fumadores se presentó con síntomas comparado con solo el 21,9% de los no fumadores. Si desglosamos el grupo de fumadores vemos que los ex fumadores (N =52) tuvieron un comportamiento similar a los no fumadores, ya que presentaron síntomas en el 21,1.

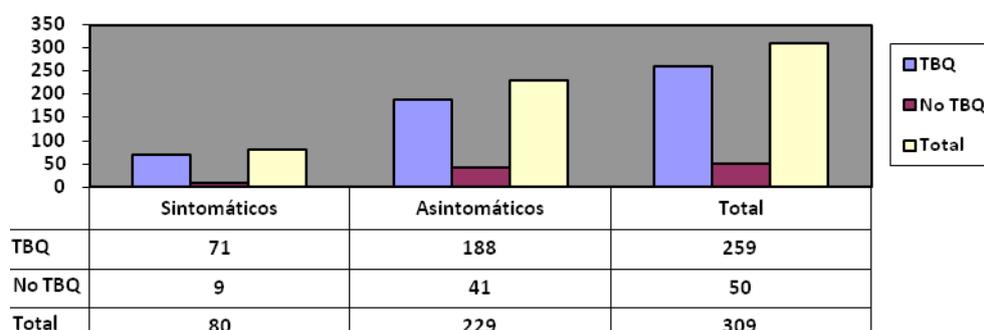


Gráfico 3: Relación entre Síntomas y Hábito tabáquico

Por último si consideramos el Estadio tumoral y lo dividimos en Estadios iniciales (I y II) y avanzados (III y IV) se observa que en los primeros los no fumadores contribuyen con el 17,5 de los casos en tanto solo el 10,5% de los estadios avanzados está dado por los no fumadores.

Tabla N° 3: Relación entre hábito tabáquico y Estadio tumoral.

<i>ESTADIO</i>	<i>Tabaquismo</i>	<i>No tabaquismo</i>	<i>TOTAL</i>
Inicial (I y II)	207 (82,4%)	44 (17,5%)	251 (74,7%)
Avanzado (III y IV)	76 (89,5%)	9 (10,5%)	85 (25,3%)
Total	283 (84,2%)	53 (15,8%)	336 (100%)

Esto avalaría la posición de algunos autores en cuanto el tabaquismo por sí mismo tiene una influencia en la gravedad en la forma de presentación y posiblemente también en la supervivencia

# TABAQUISMO

Los estilos de vida juegan un papel preponderante en el desarrollo de las enfermedades no transmisibles (ENT), ya que se considera que dos tercios de todos los casos de ENT son atribuibles a:

- + tabaquismo,
- + malos hábitos dietéticos,
- + inactividad física,
- + factores de riesgo psicosocial,
- + alcoholismo,
- + y abuso de drogas y sustancias tóxicas.

Por cierto, la evidencia científica muestra sobradamente que estos factores incrementan el riesgo de padecer las Enfermedades No Transmisibles mayores, entre las que hay que considerar:

- enfermedades cardiovasculares,
- cáncer,
- enfermedades pulmonares,
- diabetes
- enfermedades reumáticas.

Estos factores de riesgo (FR) prevalecen en la población, en relación con sus condiciones de vida cotidianas. Por lo tanto, las intervenciones sobre estos factores de riesgo en la población, requieren el compromiso social con una amplia política de promoción.

Si bien puede parecer excesivo que una sociedad quirúrgica se ocupe de este tema de neta incumbencia del ámbito de la Salud Pública y del área de la Epidemiología, me he querido ocupar dada la importancia del tema y el gran impacto que ocasiona sobre la salud en general. Creo además que nuestra Sociedad de Cirugía Torácica debe luchar denodadamente en esta área de la salud, como un agente importante

## **Epidemiología del tabaquismo.**

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>12</sup> y de la American Cancer

- el 80% de los fumadores se concentran en países de bajos o medianos ingresos,
- el consumo es cada vez mayor entre las mujeres,
- el 14% de los jóvenes entre 13 y 15 años son fumadores,
- y cada día comienzan a fumar entre 80 000 y 100 000 niños.

El número actual de fumadores en el mundo se estima en 1250 millones. Los últimos estudios de prevalencia y consumo del tabaquismo a nivel mundial, muestra una disminución de este fenómeno en países desarrollados y un estancamiento o muy ligera caída en los países en vía de desarrollo. Sin embargo esta disminución es muy lenta, y mientras tanto, el consumo de tabaco provoca millones de muertes por año en estos países.

Es importante destacar que muchos países en desarrollo no tienen estadísticas nacionales sobre la prevalencia del consumo de cigarrillos o tienen encuestas antiguas (por ejemplo de más de 10 años). Por lo tanto, evaluar las tendencias en ellos es una tarea difícil.

Pero en función de los datos existentes, podemos afirmar que en promedio,

- el 50% de la población masculina y el 9% de la femenina fuma en países en vías de desarrollo,
- contra el 35% y el 22% respectivamente en países desarrollados.

En estos últimos la tendencia es a la baja sobre todo en la población masculina, con una baja menor en la población de bajos recursos. Si a esto agregamos que los grupos de más bajos ingresos presentan una mayor dificultad para acceder a los servicios de salud, y que el tabaquista tiene una tendencia a minimizar

sus síntomas, todo esto configura y hace de los tabaquistas, especialmente los que provienen de niveles con más bajos recursos o menor condición socio- cultural, una población de alto riesgo y con una mayor mortalidad por cáncer.

La prevención del inicio del consumo, sobre todo en países de bajos recursos, es la medida de mayor impacto sobre la salud global, comparándola con cualquier otra intervención. Es la medida que mejor puede controlar y disminuir las altas tasas de mortalidad por cáncer de pulmón.

**En la Argentina** se han realizado varias encuestas<sup>14</sup>, con el fin de establecer la prevalencia del consumo de tabaco.

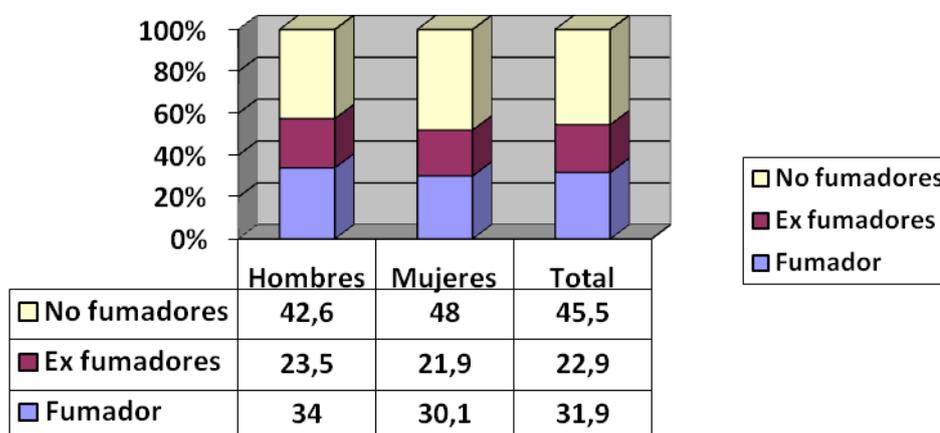
De ellas se desprende que:

- alrededor de un tercio o más de la población fuma
- existe una tendencia a incrementar la incidencia y prevalencia en el sexo femenino
- el consumo es importante y con tendencia a desplazarse hacia grupos etarios menores
- un consumo significativamente mayor en la franja entre 25 y 55 años

En efecto, los estudios revelan que en nuestro país, la prevalencia de tabaquismo es alta. Basándonos en diferentes estudios, podemos afirmar que actualmente el 34 % de la población adulta y el 30% de la población de adolescentes es fumadora. Un dato importante para resaltar es que las encuestas de seguimiento marcan una disminución tanto de la prevalencia como del consumo. Según datos del Sedronar y del Ministerio de Salud entre 1999 y 2004 la prevalencia cayó 5% y el consumo un 11% aproximadamente<sup>15,16,17</sup>

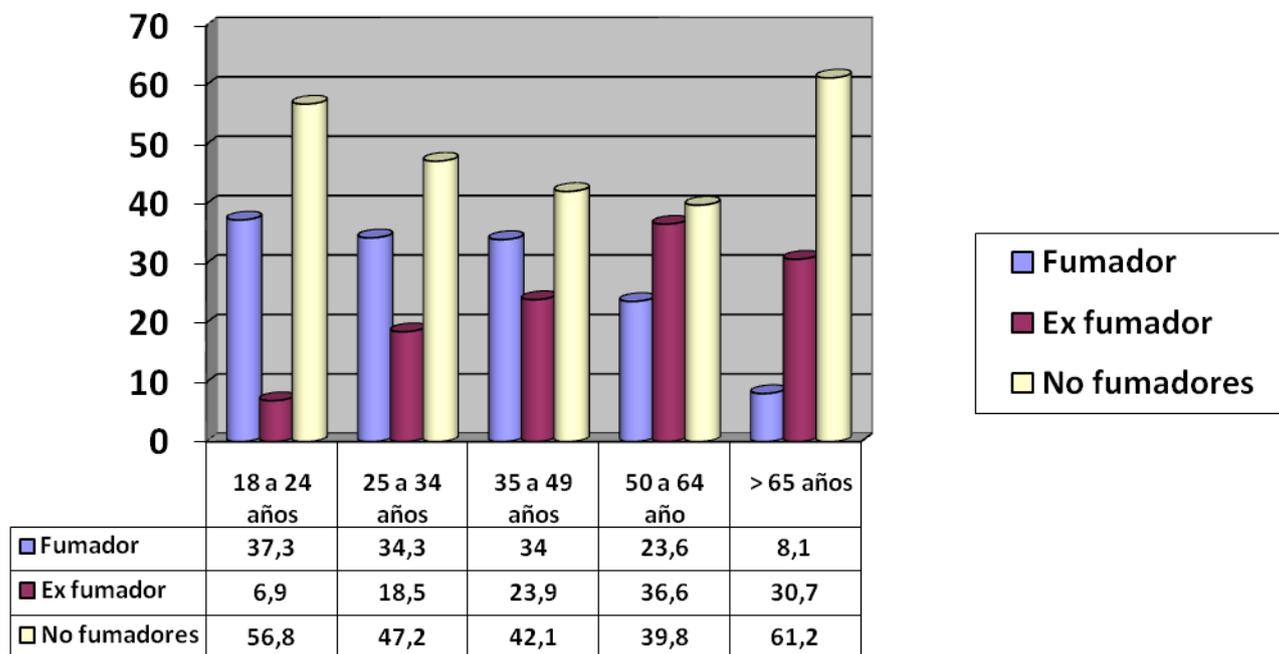
Según una encuesta de factores de riesgo que realizó el Ministerio de Salud de la Nación en 2005, la Ciudad de Buenos Aires presenta la siguiente prevalencia:

Tabla N° 4: Prevalencia de tabaquismo en la Ciudad de Buenos Aires



Los jóvenes son el sector de la población con mayor prevalencia de fumadores de América Latina. En una encuesta del Ministerio de Salud de la Nación realizada a 11.681 jóvenes de 12 a 17 años se observó un alto consumo de tabaco, en muchos casos sumado a otras sustancias.

Tabla N° 5: Consumo de tabaco de acuerdo a la edad



Según el Programa Nacional de Control de Tabaco dependiente del Ministerio de la Salud de la Nación, el tabaquismo es la principal causa de muerte prematura evitable. El 50% de los fumadores morirán a causa del consumo del tabaco. Existen cifras preocupantes ya que el consumo de tabaco en las mujeres ha crecido y sigue en crecimiento constante.

El estudio de Ministerio de Salud realizado sobre un total de 239 escuelas de las principales ciudades de la Argentina (CABA, Cono Urbano, Córdoba, Mendoza, Santa Fé)<sup>14</sup>, con una muestra final de casi 12000 alumnos, con edades comprendidas entre los 12 y 18 años mostró resultados alarmantes. En efecto, el 59 % de los chicos encuestados había probado alguna vez un cigarrillo (63% mujeres y 56% varones). Esto correspondía casi a la mitad de los que se encontraban entre los 12 a 14 años y al 70% de los que se encontraban entre los 15 a 18 años. Un tercio de los que probaron alguna vez un cigarrillo declaró fumar todos los días en el momento en que se llevó a cabo el relevamiento (30% mujeres y 31% varones). En cuanto al consumo, el 20% de los chicos que fumaban o habían fumado, consumía o había consumido 6 o más cigarrillos/día. La mayoría de los que probaron alguna vez, confesó haber empezado por curiosidad. La publicidad de cigarrillos había sido observada por casi todos los encuestados. Un tercio manifestó no haber recibido nunca información desde la escuela sobre el tabaquismo. La información desde este ámbito en el último año se había realizado solo en el 22% de la muestra. La gran mayoría de los que fumaban en el momento de la encuesta refirió haber pensado alguna vez en dejar de fumar y el 70% confesó que le gustaría dejar de fumar. El 75% había intentado alguna vez dejar y el 11% nunca se lo había planteado. Menos de uno cada diez (7%) recibió ayuda de parte de un médico. Por último una gran mayoría (70%) se encontraba expuesto al tabaquismo pasivo en su casa.

### Consecuencias del Tabaquismo:

Las consecuencias socioeconómicas del consumo de tabaco son catastróficas. Todas las formas del tabaquismo son adictivas y potencialmente letales. La evidencia científica concluye que todos los fumadores presentan un riesgo significativamente alto de enfermar y morir, a tal punto que se calcula que el tabaquismo mata al 50% de los fumadores; quizá aquí paradójicamente radique el mayor problema y es que la otra mitad, nunca tendrá problemas de salud relacionado con el tabaco, lo cual perpetúa el hábito

en nuevos fumadores. La pérdida de años de vida en la población fumadora es estimada en alrededor de 15 años comparando con la población no fumadora<sup>18</sup>). Los datos actuales muestran que habría cien millones de muertos en el siglo XX, 5.4 millones de muertes cada año y si la tendencia no cambia, habrá 8 millones de muertes en el mundo en 2030, y totalizarán 1000 millones en el total del siglo XXI. De estos el 80% se producirán en los países en vía de desarrollo. Aproximadamente 21 millones de personas habrían muerto por una enfermedad tabaco-dependiente en la década del 90 en los países desarrollados. En el 2010 el tabaquismo habrá matado 6 millones de personas, de las cuales el 72% pertenecen a países de bajos o medianos ingresos. La mayor parte de las muertes impactan en la población masculina. Sin embargo debido al aumento creciente de la prevalencia en la población femenina, ha transformado al sexo femenino en especial área de preocupación, ya que la diferencia en porcentaje de muertes se achica constantemente.

En nuestro país, la mortalidad asociada al tabaquismo alcanza el 20% de las defunciones generales, esto es entre 38.000 y 49.000 defunciones anuales<sup>20</sup>. Estas cifras transforman al tabaquismo en una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad prematura que puede ser prevenida. El tabaquismo se relaciona con varios tipos de enfermedades<sup>21</sup>. Las más importantes del punto de vista de la morbi-mortalidad son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, en especial el de pulmón el cual es considerado hoy como marcador de tabaquismo, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>22</sup>. Entre los cánceres asociados al consumo de tabaco, el de pulmón es sin dudas el más frecuente. El 90% de los cánceres de pulmón en la población masculina de Estados Unidos y el 79% en la femenina, es atribuido al tabaquismo. Así, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en la población fumadora es de 5 a 20 veces mayor que en sujetos no fumadores. El análisis de las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón muestra que la progresión ha sido sorprendente en la población masculina desde 1.930, transformándose, en la principal causa de muerte por cáncer. Nuestro país tiene la misma tendencia, en el 2007 sin discriminar sexo los cánceres de tráquea, bronquio y pulmón han sido los más frecuentemente reportados. En la población masculina el cáncer más frecuente es el de pulmón.

El gasto en salud en Argentina por consecuencias relacionadas con el tabaco ha sido estimado recientemente en 4.300 millones de pesos anuales. El costo económico del tabaquismo va más allá del costo directo de la morbi-mortalidad asociada al consumo. Tiene en cuenta además el ausentismo laboral, reducción de la productividad, incendios asociados al consumo, costos de limpieza, daño por deforestación y contaminación con pesticidas entre otros.

## **CESACION TABAQUICA**

Los profesionales de la salud, particularmente los médicos, incluyendo al cirujano torácico, pero también los psicólogos, enfermeros, tienen una oportunidad en ocasiones única en la lucha para disminuir la prevalencia del tabaquismo. Ha sido demostrado que el simple consejo médico se acompaña de un significativo impacto en la abstinencia. Sin embargo los profesionales que fuman, tienen una tendencia menor a aconsejar a sus pacientes con respecto al abandono del consumo y por otro lado son menos creíbles ante sus pacientes<sup>23-27</sup>. La prevalencia entre los médicos varía ampliamente entre los diferentes países, pero están entre los primeros en dejar el consumo al estar informados y percibir los riesgos. Lamentablemente entre los estudiantes de carreras relacionadas con la salud, raramente reciben consejos para abstenerse y están poco o nada formados para aconsejar y tratar a sus pacientes en esta dependencia cuando terminan sus estudios<sup>26</sup>. Por otro lado, la política de hospitales libres de humo de tabaco es importantísima para reducir la prevalencia entre los trabajadores, evitar el tabaquismo pasivo de los que no fuman y de los propios pacientes.

Muchos sujetos dejan de fumar con un pequeño estímulo, como por ejemplo un simple consejo médico y muchos más dejan de fumar si ese consejo es intensivo y repetido en cada consulta. Otros fumadores necesitarán de la ayuda farmacológica para lograr la abstinencia.

La abstinencia del consumo lleva consigo una reducción en la morbi-mortalidad inducida por el tabaquismo dependiendo de la edad en la cual se produce la misma.

- Así, aquellos sujetos que dejan de fumar antes de los 35 años pueden esperar una supervivencia similar a la de los no fumadores<sup>18</sup>. De todas maneras, el riesgo de padecer una enfermedad una vez abandonado el hábito es diferente según el órgano blanco.
- Así, el riesgo relativo de padecer un **infarto del miocardio** en un hombre sano de 55 años cae a un 50% al año de abstinencia y es similar a un sujeto no fumador luego **de 5 años de abstinencia**<sup>28</sup>

Por el contrario, cuando se considera el **cáncer de pulmón** es necesario un tiempo más prolongado de abstinencia para que el riesgo disminuya a valores aproximados a una persona que nunca fumó<sup>29</sup> Por esta misma razón los ex fumadores deben ser controlados durante períodos prolongados y el riesgo de cáncer de pulmón debe estar presente para el médico que evalúa a este tipo de población, incluso muchos años después de haber abandonado el hábito tabáquico.

El principal factor involucrado en la adicción es la nicotina, la nicotina no metabolizada es el compuesto activo involucrado en la dependencia al tabaco.

La dependencia a la nicotina se puede explicar a través de sus propiedades neuro-psico-farmacológicas.

La acción de la nicotina sobre el sistema nervioso central, produce la activación de diversas vías de neurotransmisión como la vía dopaminérgica, noradrenérgica, glutamatérgica, colinérgica, gabaérgica, opioide endógena y endocanabinoide<sup>30,31</sup>. Este modelo de acción integrado se produce mediante la presencia de neurotransmisores y de receptores.

La nicotina está relacionada con los receptores de acetilcolina.

Hasta el presente se han reconocido 12 sub unidades de genes de receptores de acetilcolina: ALFA 2-ALFA 10; BETA 2 –BETA 4. El receptor ALFA 4, BETA2 tiene una alta afinidad por la nicotina<sup>32</sup>. Una vez que los agonistas se unen al receptor, este entra en un estado de conformación abierta de su canal iónico, fenómeno que permite la entrada acuosa de cationes a través de la membrana celular.

Los principales lugares de unión de la nicotina con los receptores de acetilcolina son el hipotálamo, hipocampo, tálamo, corteza cerebral, sustancia nigroestriada, vía mesolímbica dopaminérgica. Se destaca especialmente la relación que tiene la nicotina con la vía mesolímbica dopaminérgica. En el que se diferencian dos zonas, la periférica y la central relacionada con la adicción a la nicotina.

La estimulación de los receptores por la nicotina produce la liberación de dopamina, acetilcolina, noradrenalina, serotonina, vasopresina, hormona del crecimiento y ACTH.

Estudios sugieren que el receptor acetilcolínico de la nicotina (nAChRs) juega un papel importante en la predisposición para contraer un cáncer de pulmón, así como también en su historia natural. En este sentido es bien conocida la diferencia de supervivencia a igual estadio a favor de los no fumadores. La subunidad nAChRs a7 ha sido relacionada con el desarrollo de cáncer de pulmón inducido por nicotina y en la señal de crecimiento inducida por la transducción de nicotina ligado a nAChRs.

El efecto antitumoral de un poderoso antagonista a7 nAChR, el a-CbT fue evaluado en el tratamiento de tumores inducidos en ratones, lo que resultó en prolongada supervivencia, explicable quizá por múltiples mecanismos, incluyendo efectos antiproliferativos y antiangiogénicos.

### **Consideraciones generales sobre el diagnóstico del tabaquismo.**

Para aumentar las posibilidades de éxito en los cambios de hábito hay que hacer un diagnóstico correcto porque nos permitirá pautar mejor el tratamiento más adecuado en cada fumador. Cualquier tipo de intervención que los médicos realicen sobre el tabaquismo de sus pacientes es eficaz. Ahora bien, cuando la intervención se adecua a las características individuales de cada fumador, su eficacia y eficiencia aumentan.

El paciente fumador acude a la consulta en el caso del cirujano torácico, habitualmente en condiciones de alta preocupación y lo más habitual es que tenga en su horizonte el diagnóstico probable de cáncer. La actitud del médico dependerá de cual sea la circunstancia; sin embargo es deseable caracterizar el perfil de riesgo del paciente fumador y proceder a su intervención terapéutica.

En la Historia clínica es importante recabar datos que luego tendrán impacto de una u otra manera, en el manejo clínico del paciente.

- Cantidad y años de tabaquismo
- Antecedente familiares de enfermedades relacionadas con “enfermedades tabáquicas”
- Antecedentes de enfermedades personales que tengan relación con el hábito
- Síntomas o estudios
- Variables ambientales

Existe un conjunto mínimo de datos que invariablemente deberían ser recogidos en la historia clínica de todo paciente fumador<sup>33</sup>

Para la valoración de estos datos debemos tener en cuenta los siguientes parámetros.

- Cantidad de tabaco consumido.
- Fase de abandono.
- Diagnóstico de la dependencia. Test de Fagerström.
- Motivación para el abandono.
- Intentos previos de abandono y recaídas.

Existen cuestionarios especialmente diseñados para evaluar la dependencia física a la nicotina. El más utilizado es el *Fagerstrom Test for Nicotina Dependence (FTND)*, que es una versión reducida del *Fagerström Tolerance Questionnaire (FTQ)*<sup>34</sup>. El FTND es un test sencillo de 6 preguntas con respuestas múltiples que el fumador tiene que responder. Cada pregunta lleva asociada una puntuación y se obtiene la puntuación total de la suma de todas ellas.

Tabla N° 6: Test de Fagerstrom

<b>1. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?</b>	
Diez o menos	0 puntos
Entre 11 y 20	1 punto
Entre 21 y 30	2 puntos
Más de 30	3 puntos
<b>2. ¿Cuánto tiempo transcurre desde que se levanta y enciende su primer cigarrillo?</b>	
Menos de 5 minutos	3 puntos
Entre 6 y 30 minutos	2 puntos
Entre 31 minutos y 1 hora	1 punto
Más de 1 hora	0 puntos
<b>3. ¿Puede aguantar sin fumar en lugares prohibidos?</b>	
Si	1 punto
No	0 puntos
<b>4. ¿Qué cigarrillo le costaría más dejar de fumar?</b>	
El primero de la mañana	1 punto
Cualquier otro	0 puntos
<b>5. ¿Fuma más por la mañana?</b>	
Si	1 punto
No	0 puntos
<b>6. ¿Fuma aún cuando se encuentra en cama por alguna enfermedad?</b>	
Si	1 punto
No	0 puntos

Lo que más peso tiene es

- cuántos cigarrillos fuma por día
- y cuánto tiempo pasa desde que se levanta hasta que prende el primer cigarrillo.

Estas dos sencillas preguntas darán una idea de la dependencia nicotínica.

Esto tiene importancia además en cuanto a la recomendación que le dará el cirujano con respecto al preoperatorio y el abandono del hábito en una situación particularmente dificultosa, como es prepararse para una cirugía de consideración, ante la probable o confirmada noticia de un cáncer.

Existen recomendaciones que desaconsejan presionar al paciente con el abandono del tabaco justo antes de la cirugía, ya que seguramente no es el momento ideal para este tipo de intervención, lo cual es particularmente cierto en pacientes con un test de Fagerstrom con alto puntaje; el cirujano deberá evaluar cual es la mejor estrategia, pero deberá tener en cuenta los efectos de la abstinencia brusca en el post-operatorio inmediato y la eventual sustitución nicotínica.

Se ha comprobado que la motivación para dejar de fumar es una de las variables básicas en todo intento de abandono, si el fumador no tiene la suficiente motivación el fracaso está asegurado.

Durante la entrevista conviene conocer si el fumador está dispuesto a realizar un intento serio de abandono y para ello se le puede preguntar directamente y valorar su actitud. También es importante realizar un análisis de cuáles son las razones, conscientes o inconscientes, que el fumador tiene para dejar de fumar.

Existen tests validados que permiten conocer cuán importante es la intención de abandonar el hábito tabáquico, como el test de Richmond y el test del Hospital Henri Mondor de París.

Hay que tener en cuenta que a pesar de que en ocasiones y por razones diversas, no se pueda iniciar un programa de cesación tabáquica en el preoperatorio, se pueden dejar sentadas las bases y planear estrategias para el futuro, habida cuenta del conocido aumento de la prevalencia de segundos tumores y el incremento de la tasa de recurrencia, que se observa en los pacientes que continúan fumando luego de una resección completa.

## **Farmacoterapia de la cesación tabáquica**

La adicción al cigarrillo es una dependencia compleja dependiente de factores neurobiológicos, factores relacionados con el comportamiento y factores sociales.

- ✚ La dependencia a la nicotina tiene una intensidad comparable a la adicción al alcohol y a los opioides.
- ✚ La participación del médico en el tratamiento de desintoxicación es de vital importancia. El simple consejo médico de escasos segundos de duración, durante una consulta ordinaria tiene un impacto a 6 meses del 2% en la tasa de abstinencia<sup>35</sup>. Si la frecuencia de las advertencias y consejos son administrados en casi todas las consultas del paciente, esta tasa aumenta al 6%<sup>36</sup>. Esta intervención es la de mayor costo-efectividad, que podemos ofrecer a nuestros pacientes fumadores.

El tratamiento integral requiere, sin embargo, que se manejen las manifestaciones producidas por la abstinencia nicotínica.

- ✚ El uso de farmacoterapia ha demostrado duplicar las posibilidades de éxito en la cesación<sup>37</sup> y se debe considerar como parte importante de un tratamiento más abarcativo, comprendiendo técnicas conductuales y terapia de apoyo al paciente fumador. Por ello se recomienda el uso de formas de farmacoterapia en pacientes que están listos para dejar de fumar<sup>38,39</sup>. En pacientes tratados con asociaciones de terapia farmacológica y terapia de apoyo puede esperarse una tasa de abstinencia de 60% a 3 meses y más de 35% a los 9 meses.

- ✚ Los tratamientos farmacológicos han demostrado también ser significativamente costo-efectivos.
- ✚ Se dispone de tres tratamientos farmacológicos comúnmente utilizados en nuestro medio y que han dado pruebas de ser efectivos: terapia de reemplazo nicotínico, bupropion y vareniclina.
- ✚ No se ha probado la eficacia del hipnotismo, la acupuntura, la terapia aversiva y otros medicamentos.

Quizá la atención prestada al tema tabaquismo resulte excesiva y exagerada para una Sociedad quirúrgica, sin embargo he querido resaltar la magnitud del problema, el convencimiento de que el mejor método para luchar contra el cáncer de pulmón es la prevención primaria, o sea luchar contra su mayor factor causante involucrado, el tabaquismo, y concientizar incluso al cirujano que tiene a su alcance una de las herramientas para prevenir las enfermedades vinculadas al tabaco, y esta intervención no debe minimizarse

Por último transmitir las recomendaciones vigentes accesibles al médico tratante en el momento de la consulta.

Recomendaciones: el ABC para el manejo de Cesación Tabáquica tomado de la Guía Nacional para el Abordaje del Tabaquismo (Uruguay- 2009):

#### A AVERIGUE (PREGUNTE)

1. Pregunte y documente la condición o no de fumador de cada una de las personas.

#### B BREVE CONSEJO

1. Aconseje dejar de fumar.
2. Personalice el consejo que brinda.  
Destaque los beneficios más importantes.
3. Documente que se ha brindado consejo.
4. Reitere el consejo las veces que sea.

#### C CESACIÓN (APOYO PARA LA)

Hay dos opciones:

1. Dar apoyo: todos los profesionales de la salud deben brindar apoyo. El apoyo incluye aconsejar al fumador
2. Derivar: derivar a los fumadores a servicios especializados en cesación de tabaquismo.

Afortunadamente tanto el Hospital Británico como el Hospital Universitario han sido declarados hospitales libres de humo y en ambos se desarrollan exitosos programas de cesación tabáquica con lo cual contamos con apoyo para este manejo.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

En primer lugar y para unificar criterios, creemos que los cirujanos torácicos debemos seguir una clasificación anatomopatológica en común y la propuesta para hablar el mismo idioma es la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO), siguiendo siempre la última en vigencia, en este caso la publicada por W Travis en el año 2004. Sabemos que está lista para ser publicada una nueva versión, pero hasta el cierre de este trabajo aún no se concretó la misma<sup>40</sup>.

## TABLA N° 7: CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES PULMONARES

(O.M.S. 2004)

<b>TUMORES MALIGNOS EPITELIALES</b>		<b>TUMORES MESENQUIMATICOS</b>	
<i>Carcinoma de células escamosas</i>	8070/3	Hemangioendotelioma epiteliode	9133/1
-papilar	8052/3	Angiosarcoma	9120/3
-células claras	8084/3	Blastoma pleuropulmonar	8973/3
-células pequeñas	8073/3	Condroma	9220/0
-basaloide	8083/3	Miofibroblástico peribronquial	8827/1
<i>Carcinoma de células pequeñas</i>	8041/3	Linfangiomatosis pulmonar difusa	
-carcinoma de pequeñas células combinado	8045/3	Tumor miofibroblástico inflamatorio	8825/1
<i>Adenocarcinoma</i>	8140/3	Linfangioleiomiomatosis	9174/1
-subtipo mixto	8255/3	Sarcoma sinovial	9040/3
-acinar	8550/3	Monofásico	9041/3
-papilar	8260/3	Bifásico	9043/3
-carcinoma bronquioloalveolar	8250/3	Sarcoma de la arteria pulmonar	8800/3
No mucinoso	8252/3	Sarcoma de la vena pulmonar	8800/3
Mucinoso	8253/3	<b>TUMORES EPITELIALES BENIGNOS</b>	
Mixto o indeterminado	8254/3	<i>Papilomas</i>	
-sólido con producción de mucina	8230/3	-células escamosas	8052/0
Fetal	8233/3	Exofítico	8052/0
Mucinoso (coloide)	8480/3	Invertido	8053/0
Cistoadenocarcinoma mucinoso	8470/3	-glandular	8260/0
En anillo de sello	8490/3	-mixto papilar y escamoso	8560/0
Células claras	8310/3	<i>Adenomas</i>	
<i>Carcinoma de células grandes</i>	8012/3	-alveolar	8251/0
-neuroendócrino de células grandes	8013/3	-papilar	8260/0
Combinado	8013/3	-adenomas tipo glándula salival	
-basaloide	8123/3	Glándula mucosa	8140/0
-linfoepitelioma-like	8082/3	Pleomórfico	8940/0
-células claras	8310/3	Otros	
-con fenotipo rabdoide	8014/3	<i>Cistoadenoma mucinoso</i>	8470/0
<i>Carcinoma adenoescamoso</i>	8560/3	<b>TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS</b>	
<i>Carcinoma sarcomatoide</i>	8033/3	Linfoma tipo MALT de células B de la zona marginal	9699/3
-pleomórfico	8022/3	Linfoma de células grandes B difuso	9680/3
-células ahusadas	8032/3	Granulomatosis linfomatoide	9766/1
-células gigantes	8031/3	Histiocitosis de células de Langerhans	9751/1
-carcinosarcoma	8980/3	<b>TUMORES MISCELÁNEOS</b>	
-blastoma pulmonar	8972/3	Hamartoma	8832/0
<i>Tumor carcinoide</i>	8240/3	Hemangioma esclerosante	8005/0
-típico	8240/3	Tumor de células claras	
-atípico	8249/3	Tumores de células germinales	
<i>Tumores de glándulas salivales</i>		Teratoma maduro	9080/0
-mucoepidermoide	8430/3	Teratoma inmaduro	9080/3
-adenoquistico	8200/3	Otros	
-epitelial-mioepitelial	8562/3	Timoma intrapulmonar	8580/1
<i>Lesiones preinvasivas</i>		Melanoma	8720/3
-carcinoma escamoso <i>in situ</i>	8070/2	<b>TUMORES METASTASICOS</b>	
-hiperplasia adenomatosa atípica			
-hiperplasia difusa de células neuroendocrinas pulmonares idiopática			

Desde el punto de vista práctico y a los fines de este trabajo hemos considerado, solamente los tumores de células no pequeñas, y para evitar distorsiones dado el claro diferente pronóstico de los tumores carcinoides típicos, estos en muchos análisis fueron considerados en forma separada.

La mayoría de los tumores de pulmón pueden ser clasificados en base a los hallazgos de la microscopia común, lo cual tiene la ventaja de su amplia y extendida utilización.

Estudios futuros ayudarán a clarificar algunas de las dificultades que se presentan al clasificar algunas de las lesiones, especialmente las de tipo pre- invasivo, adenocarcinomas, en sus diferentes sub- tipos, y los carcinomas pleomórficos y sarcomatoides<sup>40</sup>.

Los estudios de inmunohistoquímica son hoy en día habituales en muchos lugares y se han incluido como parte del análisis anatomopatológico, esto es en especial cierto cuando se está frente a un adenocarcinoma, donde la diferencia entre origen pulmonar o de otro sitio, es difícil con solo el estudio clásico sobre hematoxilina- eosina.

Los marcadores inmunohistoquímicos más utilizados y los que con mayor frecuencia se encuentran presentes en el cáncer de pulmón son: el TTF1, CK7, siendo también importante la utilización de cromogranina y sinaptofisina cuando se sospecha diferenciación neuroendócrina.

Incluso en un meta-análisis dirigido a evaluar la utilidad de marcadores como factores pronóstico. Berghmans y col<sup>41</sup> evaluaron la utilidad en este sentido del TTF1, en su meta –análisis identificaron 10 trabajos en los que se analizó este tema, llegando a la conclusión que su positividad se correlaciona con un aumento de la supervivencia y proponen que se incluya en la evaluación anatomopatológica, en estudios prospectivos de manera sistemática.

En un estudio japonés se evaluaron 196 pacientes con adenocarcinoma de pulmón<sup>42</sup> y se consideró la mutación del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la mayoría de ellas presentes en el Exon 19 y las mutaciones del K-Ras y TP 53. Encontraron que el hábito tabáquico y el Estadio del tumor fueron factores pronóstico independientes, peor no así la presencia de mutación, a pesar de observarse una tendencia a mejor supervivencia cuando la mutación del EGFR estaba presente.

Dadas las implicancias terapéuticas que tiene hoy el saber qué tipo de tumor se está tratando existe una tendencia cada vez mayor a extender el estudio anatomopatológico con la evaluación tanto de su inmunofenotipo como de su caracterización. En el país existen grupos trabajando en este sentido y en nuestra práctica hemos comenzado recientemente a solicitar específicamente la mutación del EGFR. Creemos que esto puede ser de utilidad en un futuro muy próximo.

Volviendo a aspectos más clásicos y en lo que respecta a la distribución de los distintos tipos histológicos, de manera muy escueta se puede decir lo siguiente:

- ✚ La enorme mayoría de los casos corresponde a carcinomas, con una participación menor al 1% para otros tipos celulares<sup>43</sup>. El carcinoma microcítico de células pequeñas contribuye con el 20%, mientras que el Indiferenciado de células grandes el 9%.
- ✚ La distribución de los tipos celulares más comunes es variable de acuerdo al sexo:
- ✚ el carcinoma epidermoide se presenta en el 44% de los hombres y en el 25% de las mujeres,
- ✚ el adenocarcinoma se presenta en el 28% de los hombres y en el 42% de las mujeres.
- ✚ Debe aclararse de todas maneras que existen enormes variaciones regionales, dependiendo entre otras cosas de la proporción de tabaquistas así como de la magnitud del hábito.

Tradicionalmente se ha relacionado como puede observarse en la tabla siguiente el tipo histológico con diferentes formas de presentación radiológica, sin embargo en los últimos años y seguramente debido a la tendencia a realizar un número creciente de tomografías, es posible que los guarismos sean diferentes.

Así por ejemplo es sabido que la prevalencia del compromiso de los ganglios del mediastino guarda una estrecha relación con el tamaño del tumor.

Tabla N° 8: HALLAZGOS RADIOLÓGICOS DE ACUERDO A TIPO HISTOLÓGICO<sup>44</sup>

Hallazgo radiológico	Epidermoide	Adenocarcinoma	C de células pequeñas	Indif de cél grandes
Nódulo ≤ 4 cm	14 %	46 %	21%	18 %
Localización Periférica	29 %	65 %	26 %	61%
Localización Central	64 %	5 %	74 %	42 %
Masa hilar o perihiliar	40 %	17 %	78 %	32 %
Cavitación	5 %	3 %	0 %	4 %
Compr. pleural o pared	3 %	14 %	5 %	2 %
Adenomeg hilar	38 %	19 %	61 %	32 %
Compromiso mediastínico	5 %	9 %	14 %	10 %

Al analizar nuestra población encontramos algunos datos interesantes, los que se detallan a continuación La distribución de acuerdo al tipo histológico y sexo se puede observar en la Tabla 9:

Tabla N°9: *Distribución según tipo histológico y sexo*

Tipo Histológico	Masculino	%	Femenino	%	Total
Adenocarcinoma	185	68,2	84	31,2	269
Epidermoide	42	68,9	19	31,1	42
Adenoescamoso	4	66,6	2	33,4	6
ICG	23	76,7	7	23,3	30
Carc.Bronquiloalv	3	27,3	8	72,7	11
Carcinoide	5	62,5	3	37,5	8
Total	262	68,1	123	31,9	385

Como dijimos más arriba se observó una mayor contribución del sexo femenino en el último de los tres períodos de tiempo analizados, pero su participación no mostró diferencias significativas entre los tipos histológicos con la excepción del carcinoma bronquiloalveolar.

A la hora de analizar los síntomas, tabaquismo, Estadio tumoral y su correlación con el tipo histológico sólo se comparó entre adenocarcinomas y carcinomas epidermoides por contar en estos tipos con una población suficiente.

Tabla N° 10: SINTOMATOLOGIA Y TABAQUISMO SEGÚN HISTOLOGÍA

<b>ADENOCARCINOMA</b>	
Sintomáticos	57 (23.4%)
Asintomáticos	187 (76.6%)
Tabaquistas	197 (83.1%)
No tabaquistas	40 (16.9%)

<b>EPIDERMOIDE</b>	
Sintomáticos	19 (35.9%)
Asintomáticos	34 (64.1%)
Tabaquistas	50 (90.9%)
No tabaquistas	5 (9.1%)

Pudo observarse que los carcinoma epidermoides presentaron una mayor tendencia a manifestar algún tipo de síntomas en el momento del diagnóstico y tratamiento y una mayor correlación con el tabaquismo comparado con los adenocarcinomas (90,9 vs 83,1%)

Si analizamos el Estadio tumoral los adenocarcinomas tuvieron una tendencia a presentarse en estadios más tempranos, ubicándose el 73,2 % de los mismos en Estadios I y II, superior al 68,9 % de los Epidermoides. También se observó en estos últimos un mayor compromiso ganglionar (41% vs 33%)

**Tabla N° 11: ESTADIOS SEGÚN HISTOLOGÍA**

<b>ESTADIO</b>	<b>ADENOCARCINOMA</b>	<b>EPIDERMOIDE</b>
<b>IA</b>	<b>103 (38.2%)</b>	13 (21.3%)
<b>IB</b>	42 (15.6%)	14 (23%)
<b>IIA</b>	37 (13.8%)	6 (9.8%)
<b>IIB</b>	15 (5.6%)	9 (14.8%)
<b>IIIA</b>	52 (19.3%)	<b>16 (26.2%)</b>
<b>IIIB</b>	6 (2.2%)	1 (1.6%)
<b>IV</b>	14 (5.2%)	2 (3.3%)
<b>TOTAL</b>	<b>269 (100%)</b>	<b>61 (100%)</b>

Tabla N° 12 : T SEGÚN HISTOLOGÍA

	<b>ADENOCARCINOMA</b>	<b>EPIDERMOIDE</b>
<b>T1a</b>	75 (27.9%)	7 (11.5%)
<b>T1b</b>	56 (20.8%)	8 (13.1%)
<b>T2a</b>	<b>82 (30.5%)</b>	<b>22 (36%)</b>
<b>T2b</b>	19 (7.1%)	9 (14.8%)
<b>T3</b>	25 (9.3%)	8 (13.1%)
<b>T4</b>	12 (4.4%)	7 (11.5%)
<b>TOTAL</b>	<b>269 (100%)</b>	<b>61 (100%)</b>

También se observó en los carcinomas epidermoides un mayor proporción de compromiso ganglionar a expensas de los grupos ganglionares N1

**TABLA N° 13: COMPROMISO DE N SEGÚN HISTOLOGIA**

<b>N</b>	<b>ADENOCARCINOMA</b>	<b>EPIDERMOIDE</b>	<b>BAC</b>
<b>N0</b>	<b>180 (67%)</b>	<b>36 (59%)</b>	<b>11 (100%)</b>
<b>N1</b>	41 (15.2%)	16 (26.2%)	
<b>N2</b>	46 (17.1%)	9 (14.8%)	
<b>N3</b>	2 (0.7%)	0	
<b>TOTAL</b>	<b>269 (100%)</b>	<b>61 (100%)</b>	<b>11 (100%)</b>

BAC: léase Carcinoma Bronquioloalveolar

**TABLA N°14: COMPROMISO DE M SEGÚN HISTOLOGIA**

	<b>ADENOCARCINOMA</b>	<b>EPIDERMOIDE</b>
<b>M0</b>	<b>256 (95.2%)</b>	<b>59 (96.7%)</b>
<b>M1</b>	13 (4.8%)	2 (3.3%)
<b>TOTAL</b>	<b>269 (100%)</b>	<b>61 (100%)</b>

Se podrán ver mejor los detalles de los Estadios en el apartado de estadificación y análisis de los resultados del tratamiento quirúrgico, más adelante.

## BASES MOLECULARES Y CARCINOGENESIS

El cáncer de pulmón es el resultado de una enorme cantidad de complejos cambios genéticos y epigenéticos, caracterizado por una progresión hacia la malignidad. La tendencia actual es a ponderar y estimar de manera especial los cambios epigenéticos, es decir la influencia que ejercen, a punto de partida en muchas ocasiones de impactos ambientales, más de una mutación celular. Los estudios realizados por Knudson en 1971 condujeron indirectamente a la identificación de genes supresores de tumores, relacionados con la progresión tumoral. La hipótesis de Knudson, conocida como Hipótesis del doble golpe de Knudson, es la que sostiene que el cáncer es el resultado de mutaciones acumuladas del ADN de las células. Basado en un análisis estadístico de los casos de retinoblastoma, para explicar el mecanismo hereditario de este tumor, se extendió posteriormente, en estudios similares que condujeron al descubrimiento de múltiples genes responsables de síndromes cancerosos familiares, sugiriendo que la hipótesis de Knudson se puede aplicar a otros genes supresores de tumores.

Para que un cáncer pueda progresar y desarrollarse, deben producirse al menos media docena de mutaciones que afecten a varios genes reguladores.

Este proceso conocido como carcinogénesis se desarrolla a través de una evolución clonal. El proceso se inicia con la adquisición de alteraciones genéticas en un reducido número de células con capacidad proliferativa, que facilita la progresión hacia un carcinoma invasivo. Como se vio más arriba muchos carcinógenos incluidos en el humo del tabaco, o contaminantes industriales y ambientales pueden actuar como iniciadores y promotores de este proceso.

El cáncer de pulmón, igual que como ocurre en otras formas de cánceres, es iniciado por activación de oncogenes e inactivada por genes de supresión tumoral. El mecanismo se produce por una pérdida del

equilibrio que puede estar dado por una sobre- expresión de oncogenes o defecto de genes supresores. Quizá resulte más importante la expresión de las proteínas que los genes codifican y no la presencia de estos en sí, es decir el predominio de la proteómica por sobre la genómica.

Los oncogenes son genes que transformarían a un individuo en un ser más susceptible de contraer un cáncer. Por su parte, los proto- oncogenes tienden a convertirse en oncogenes al ser expuestos a determinados carcinógenos.

Estos cambios incluyen la pérdida de heterocigosidad (Loss of Heterozygosity- LOH), inestabilidad y desbalance de los cromosomas, mutaciones de los oncogenes y de los genes supresores de tumores, expresión aberrante en los controles de proliferación, etc, etc.

En varios estudios se ha determinado que las células del pulmón de la mujer son más sensibles de contraer cáncer cuando se exponen al humo del tabaco, sin embargo la opinión no es unánime ya que otros estudios no han podido reproducir esta experiencia.

En lo que respecta a predisposición familiar se ha especulado que los hermanos e hijos de las personas que han tenido cáncer de pulmón pueden tener un riesgo levemente mayor. Si el padre y el abuelo de un individuo murieron por cáncer de pulmón, este individuo en especial si fuma, tiene más probabilidades de contraer un cáncer de pulmón, en realidad para ser exactos, lo que se hereda es la susceptibilidad para contraer un tumor, pero que no necesariamente se transformará en el desarrollo de un tumor

Se ha demostrado la existencia de oncogenes activados en el tejido tumoral del cáncer de pulmón. Los oncogenes son clasificados entre otros criterios por el lugar de acción.

Dentro de los oncogenes que actúan en el citoplasma el caso mejor estudiado es el de la familia de proteínas Ras; los productos de la familia Ras unen GTP (guanósín trifosfato), se asocian a GTPasas y actúan como transductores de señales para receptores de factores de crecimiento en la superficie celular; el oncogén Ras mutado actúa constitutivamente, uniendo siempre GTP; formas de Ras hiperactivo se encuentran presentes en un cuarto de todos los tumores humanos, incluyendo carcinomas (tumores epiteliales) no solo de pulmón sino también de colon y páncreas.

Según la división por las proteínas que codifica y dentro de estos el factor de transcripción involucrado, el mejor estudiado es el L-myc

Estos comprenden la amplificación de los oncogenes myc en los tumores de células pequeñas, mutaciones puntuales en regiones codificadoras de oncogenes ras en distintas líneas celulares y activaciones mutacionales específicas del oncogen K-ras en tumores de células no-pequeñas como los adenocarcinomas. En la actualidad se está estudiando si los incrementos o alteraciones de las proteínas expresadas por estos genes activados juegan algún papel en la patología del cáncer de pulmón.

Los alteraciones que más comúnmente se repiten son LOH en diferentes locus, incluyendo: 3p 14-23, 8q21-23, 9p21, 13q, 17q 18q y 22p.

Pero las tres aberraciones más frecuentes, teniendo en cuenta todos los tipos histológicos son:

- la mutación del tumor supresor del gen TP53,
- la inactivación de la vía del retinoblastoma, donde se incluye la vía de las ciclinas y los promotores de la hipermetilación, muy común en los tumores neuroendócrinos,
- y por último la LOH del cromosoma 3p. donde se incluye el gen FHIT (Frágil Histidin Trial), y la vía del RASSF entre otros.

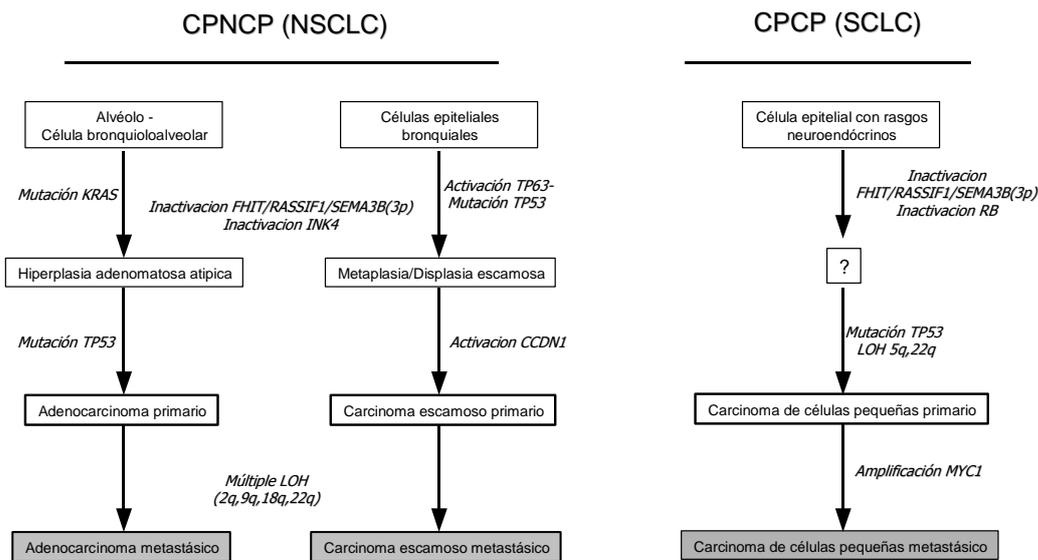


Figura 2: Carcinogénesis

Las ciclinas se sintetizan y se degradan durante todo el ciclo celular. Forman complejos con las moléculas CDK, y regulan sus actividades. Estos complejos CDK/ciclina son reguladores importantes de todas las fases del ciclo celular. Algunas ciclinas, o mejor dicho la expresión patológica de las mismas, están asociadas al desarrollo del cáncer. Así, el gen que codifica la ciclina D1 se encuentra amplificado en varios cánceres, como el de mama, de vejiga, de pulmón y de esófago

Los estudios sobre polimorfismo y riesgo de cáncer de pulmón han identificado genes candidatos involucrados en el metabolismo, reparación de ADN, y posible adicción nicotínica. Ciertas variantes de estos genes y combinación de los mismos han mostrado una modificación en la probabilidad de contraer cáncer en virtud de la diferente susceptibilidad individual. Estas variaciones están relacionadas con diferencias étnicas, exposición, y otros factores de hábito de vida. Debido a esta enorme variación individual la probabilidad de predecir el riesgo de cáncer en una población es tan difícil.

Otras alteraciones que solo serán enumeradas como EML4-ALK, mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la proteína “claudin” (CDLN-1), la tríada Frágil histidín (FHIT), IL-32 reconocida citoquina asociada a procesos inflamatorios, etc, etc; todas ellas son motivo de intenso estudio pero hasta el momento no son de interés para el médico tratante y su práctica clínica. Solamente es de interés conocer la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), lo que avala la administración de los inhibidores de estos receptores, incluso como primera línea de tratamiento, en realidad en tumores avanzados, al menos por el momento.

En la última reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), se presentaron los resultados del tratamiento específico en pacientes con expresión de EML4-ALK con una alta tasa de respuesta, cercana al 75%. Si bien parecen datos promisorios son aún muy incipientes y deberán ser confirmados por nuevas experiencias que los avalen.

Existen conjeturas que indican que el cáncer de pulmón tiene distinto comportamiento en diferentes partes del mundo. Los estudios asiáticos no han podido ser reproducido en Occidente y las mutaciones, en especial la relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es muy frecuente en la población de origen asiático y se presentó en la población estudiada por Rossel en España en tan solo el 16%.

En la Argentina existen grupos que han comenzado a realizar estudios para conocer cual es expresión molecular y el perfil inmunogenético. Creo que en poco tiempo más esta será una práctica habitual. La creación de grupos multi- institucionales permitiría avanzar en este sentido con mayor rapidez<sup>45</sup>.

Luego de varios años, desde del inicio de las primeras observaciones moleculares, se presenta hoy un complejo panorama de la célula neoplásica que incluye, pérdida de control de la homeostasis celular, cascadas de señalización citoplasmática, y factores de transcripción nuclear. Estos procesos permiten como resultado anomalías en la regulación de la transcripción, replicación y división celular; reparación del ADN.

Si bien en el cáncer de pulmón estos estudios aún son muy incipientes y los hallazgos no pueden ser trasladados a la práctica clínica, se estima que la dirección es la que ha marcado el estudio del cáncer de mama, donde el estudio del comportamiento biológico a partir de marcadores moleculares avalados, permite predecir recurrencia e implica un cambio de estrategia terapéutica concreta. Esto ha llevado a una clasificación molecular que terminará complementando y finalmente desplazando al TNM desde el punto de vista de estrategia terapéutica y predicción de respuesta

Dado que los estudios de pulmón son mucho más recientes no existe una correlación entre tratamiento y seguimiento a largo plazo, sumado al escaso número de pacientes y muestras analizadas, en poblaciones por otra parte muy heterogéneas, que admita sacar conclusiones consistentes.

Para finalizar este tema podemos decir que los marcadores moleculares pueden tener en la actualidad diferentes funciones o utilidades.

- En la etapa diagnóstica por un lado,
- en la estadificación
- y en nuevas estrategias terapéuticas.

Habrá que estar atentos para seguir el rumbo de esta área muy importante en el futuro.

## **PRESENTACION CLINICA**

PODEMOS AGRUPAR LA MANERA DE PRESENTACION EN DOS GRUPOS:

- LOS PACIENTES SINTOMÁTICOS
- Y LOS ASINTOMÁTICOS (DETECTADOS POR ALGUN ESTUDIO RADIOLÓGICO)

Si tomamos el primer grupo, el de los pacientes sintomáticos, podemos decir que la mayoría de los pacientes tiene una enfermedad avanzada en el momento de la presentación clínica. Esto puede reflejar la agresividad biológica del tumor, y la frecuente ausencia de síntomas, hasta que la enfermedad se presenta localmente avanzada o presenta síntomas debido a su compromiso metastásico. Pocas modificaciones han ocurrido en este sentido con el transcurrir del tiempo. De la totalidad de los pacientes que concurren espontáneamente a la consulta, el 80% son inoperables, por enfermedad avanzada y del 20% restante, solo entre el 5 y el 10% estarán vivos a los cinco años<sup>46</sup>. Varias son las causas que dilatan el diagnóstico definitivo de cáncer de pulmón:

- ♣ el retardo existente desde su desarrollo hasta la aparición del primer síntoma<sup>2</sup>
- ♣ en segundo lugar es muy común que el fumador minimice los síntomas, siendo su nivel de alarma bajo y rodeado muchas veces de sentimientos de culpa. Esta tendencia es mayor en los niveles socio- culturales más bajos, existiendo un retraso mayor en estratos más bajos, especialmente en fumadores severos.
- ♣ También se puede agregar que siendo los síntomas inespecíficos, y superponerse con patologías respiratorias de mayor prevalencia, el médico actuante desatiende el cáncer de pulmón y no figura el cáncer de pulmón entre sus diagnósticos diferenciales posibles, al menos en un inicio.
- ♣ Por último una vez detectada una anomalía en los estudios radiológicos es común que el diagnóstico se eternice con innumerables controles radiológicos o tratamientos de prueba, como antibioticoterapia, broncodilatadores o antitusivos.

Un estudio realizado en Finlandia analizó el tiempo de retraso para llegar al diagnóstico y tratamiento definitivo, cualquiera fuera este último<sup>47</sup>. El sistema de salud en Finlandia se basa en médicos de atención primaria y en especialistas; se dividió el retraso como: retraso debido al paciente, desde el primer síntoma hasta el momento de la primera consulta y retraso por parte del médico. El retraso por parte del médico a su vez se subdividió, por un lado la cantidad de días transcurridos entre la consulta realizada por el médico generalista y la derivación al especialista. Se tomó también el retraso desde la derivación hasta el momento de la consulta por parte del especialista y finalmente el tiempo transcurrido entre la consulta por el especialista y el diagnóstico. El retraso para el tratamiento es el tiempo que medió entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento. El estudio fue realizado en el único hospital de referencia y de derivación para neumonología y oncología.

Las medianas fueron:

- Entre primer síntoma y primera consulta 41 días,
- Entre consulta con el médico generalista y la derivación al médico especialista 34 días,
- Desde la derivación hasta la atención por parte del médico especialista 9 días,
- Desde la consulta con el especialista y el momento del diagnóstico 55 días,
- y por último el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento 18 días.
- 

Con lo cual si sumamos la totalidad de los tiempos transcurridos entre el primer síntoma y el inicio del tratamiento fue de 157 días, o sea alrededor de 5 meses.

Desgraciadamente estos datos, aunque serían de gran interés, no están disponibles en nuestro país, y tampoco en nuestra experiencia personal. De todas maneras se deduce, por el escaso número de resecciones pulmonares registradas por cáncer de pulmón en estadios tempranos, en la mayoría de los equipos quirúrgicos existe una clara falencia en nuestro sistema de salud, que debería ser abordado y analizado, en grupo interdisciplinarios de interés, a través de la conjunción de las distintas Sociedades científicas afines, dedicadas a este tema.

## - PACIENTES SINTOMÁTICOS

Abordaré inicialmente el primero de los escenarios, es decir los pacientes que concurren debido a algún síntoma ocasionado por el propio tumor, ya sea directa o indirectamente.

Los síntomas iniciales pueden ser de origen respiratorio o constitucional. Simplificando las cifras y a manera de recordatorio sencillo, se pueden dividir en:

- ♣ un tercio de los síntomas es responsabilidad de la acción directa del tumor
- ♣ otro tercio será responsabilidad de los síntomas de tipo constitucional, los mal llamados síndromes de impregnación,

- ♣ y el tercio restante debido a los síntomas originados o responsabilidad de las metástasis.

Esta cifra que data del año 1970, se repite con casi idénticos guarismos en fechas más recientes. Esta es la experiencia de Maddaus y Ginsberg<sup>48</sup> quienes refieren que el 75% de los pacientes con cáncer de pulmón son sintomáticos en el momento del diagnóstico.

- El 27% de los síntomas relacionados con el tumor primario,
- el 32 % tiene síntomas por compromiso metastático
- y el 34% síntomas sistémicos (compromiso del estado general, pérdida de peso, anorexia)

Como decía más arriba los síntomas en muchas ocasiones son inespecíficos y no se diferencian de los que se pueden encontrar en un paciente tabaquista, con cualquier patología respiratoria, de otra etiología.

Se pueden dividir las manifestaciones del cáncer de pulmón en manifestaciones intratorácicas, efectos locales del tumor por compromiso de estructuras intratorácicas, diseminación regional o a distancia (metástasis) o efectos a distancia no relacionados directamente con las metástasis (síndromes paraneoplásicos).

Aproximadamente el 75% de los pacientes tendrá en el momento del diagnóstico uno o más de un síntoma.

#### a- **Síntomas intratorácicos:**

- **Tos:** la tos está presente en el 50 a 70% de los pacientes con cáncer de pulmón, en el momento de la presentación y ocurre más frecuentemente en pacientes con carcinoma epidermoide y microcítico (células pequeñas), debido a la tendencia a comprometer la vía aérea central. La aparición de un episodio de tos pertinaz en un fumador o ex fumador debería ser un signo de alarma, y hacer pensar en la probabilidad de un cáncer de pulmón. La broncorrea o una tos productiva de alto volumen y secreción mucosa abundante puede ser el primer síntoma de un carcinoma pulmonar, habitualmente en un estadio avanzado.
- **Hemoptisis:** la hemoptisis es reportada entre el 25 al 50% de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón, a pesar de que la bronquitis sigue siendo la causa más frecuente de hemoptisis, debe evaluarse la presencia de un tumor. En algunos casos y siendo que afortunadamente produce una gran alarma entre la población, es motivo de diagnóstico en período más temprano, la así llamada hemoptisis providencial.

En un paciente con hemoptisis la probabilidad de cáncer de pulmón, es entre el 3 y el 34%, en distintas series, dependiendo de la edad de la población analizada y la historia de tabaquismo<sup>49</sup>. En un tabaquista o ex tabaquista, con hemoptisis, incluso frente a una radiografía de tórax normal, una tomografía de tórax y una videofibrobroncoscopia, estarían indicadas; el rédito diagnóstico es de alrededor del 5% de los casos, pero puede permitir en algunos casos adelantar sustancialmente el diagnóstico y por tanto el pronóstico de la enfermedad<sup>50</sup>.

- **Dolor torácico:** el dolor torácico se presenta en aproximadamente el 20% de los pacientes, y puede ser variable en su forma de presentación. Es más común en poblaciones jóvenes, del mismo lado del pulmón comprometido, sordo, persistente, puede presentarse por compromiso mediastínico, pleural o de la pared torácica y no necesariamente implica irresecabilidad.
- **Disnea:** es un síntoma relativamente frecuente, presente en alrededor del 25% de los casos. La disnea puede corresponder a múltiples causas: compromiso intra o extraluminal de la vía aérea, neumonitis o atelectasia post- obstructivas, linfangitis carcinomatosa, embolia

tumoral, neumotórax, derrame pleural o pericárdico, este último con o sin taponamiento. Puede estar simplemente asociado a enfermedad obstructiva crónica, que como se vio tiene un factor causante común, y una prevalencia mayor a la esperada para igual consumo de tabaco. Lo cierto es que un tabaquista la aparición o exacerbación de la disnea deben ser estudiadas extensamente.

### **b- Compromiso de estructuras intratorácicas**

- Nervios:           Recurrente: alteraciones de la voz  
                          Frénico: disnea, dolor  
                          Plexo braquial: dolor, disestesias, impotencia funcional  
                          Cadena simpática paravertebral
- Pared torácica y pleura
- Estructuras vasculares: Síndrome de Vena cava Superior
- Vísceras: Esófago: disfagia, dolor

### **c- Metástasis extra- torácicas**

Los sitios más frecuentes de metástasis en el cáncer de pulmón, son el hígado, las glándulas suprarrenales, hueso y cerebro.

**Hígado:** síntomas relacionados con metástasis hepáticas, son raros especialmente al inicio del cuadro. Pueden detectarse metástasis en el momento de la presentación ya sea a través de un aumento de las enzimas hepáticas, como hallazgo en la tomografía computada o en el PET scan. En pacientes con cáncer de pulmón resecable la presencia de metástasis hepática se presenta en el 3% de los casos, el PET o el PET-TC identifica metástasis insospechada en el 4% de los pacientes. Sin lugar a dudas en casos avanzados la incidencia de metástasis es mucho más alta observándose en autopsias hasta en el 50% de los casos.

**Glándula Suprarrenal:** este un sitio relativamente frecuente de metástasis, sin embargo es excepcional la presencia de síntomas. La problemática habitual consiste en la detección de un aumento de tamaño, por lo general de una sola de ellas, como hallazgo en la tomografía computada realizada en medio de los estudios destinados al diagnóstico y estadificación de un nódulo pulmonar con sospecha o confirmación de cáncer de pulmón.

Aquí se debe ser muy cautelosos habida cuenta de la cantidad importante de incidentalomas en la población general. De hecho en una serie de 330 pacientes con carcinoma de células no pequeñas operables, en 32 pacientes (10%) se encontró un aumento considerable de la glándula suprarrenal. Solamente en 8 pacientes o sea en un cuarto, las lesiones eran metastásicas, lo que representa un 2,42 del total. En el resto el 75% de los pacientes con hallazgos tomográficos, se trató de adenomas, hiperplasia nodular y quistes hemorrágicos<sup>51</sup>.

Dada las dificultades para caracterizar estos hallazgos la suma de distintos métodos de imágenes parece ser la clave para arribar a un diagnóstico. La resonancia magnética, sumado a la tomografía computada con evaluación de la densidad, el realce y el lavado (wash out), junto con el PET scan permiten en la mayoría de los casos determinar si la lesión es benigna o metastásica. Cuando la duda persista la suprarrenalectomía laparoscópica permitirá por un lado esclarecer, mediante la confirmación histológica el diagnóstico definitivo; y al mismo tiempo en caso de tratarse de una metástasis única, el tratamiento preferido para este tipo de lesiones, como se verá más adelante.

**Hueso:** las metástasis óseas debidas a cáncer de pulmón, son habitualmente sintomáticas. Dorsalgia, dolor torácico o en las extremidades y niveles elevados de fosfata alcalina están generalmente presentes. En enfermedad extendida puede elevarse el calcio sérico. El PET y el PET-CT han mejorado la capacidad para detectar enfermedad metastásica en general, y esto incluye a la localización ósea, con una

sensibilidad mayor que la tomografía computada y el centellograma óseo<sup>52</sup>. En la radiografía convencional las imágenes osteolíticas predominan sobre las presentaciones osteoblásticas, siendo el sitio más común el cuerpo vertebral.

**Cerebro:** Las manifestaciones neurológicas en el cáncer de pulmón incluyen las manifestaciones relacionadas con la localización de las metástasis y los síndromes paraneoplásicos. Los síntomas propios de las metástasis del sistema nervioso central son similares a aquellos de tumores de otros orígenes: cefalea, vómitos, alteración en el campo visual, hemiparesias, déficit en los pares craneales, y convulsiones. La frecuencia de presentación depende entre otros factores del tipo celular, más frecuente en adenocarcinoma, el tamaño del tumor y la presencia de compromiso ganglionar. En estadios iniciales podría obviarse la búsqueda sistemática de metástasis, a través de estudio complementario de imágenes, pero en grandes tumores, adenocarcinomas, que presentan compromiso ganglionar la resonancia magnética debe ser realizada, para descartar esta localización.

#### **d- Síndromes paraneoplásicos**

Los síndromes paraneoplásicos son efectos remotos producidos por el propio tumor, pero que no están relacionados con invasión directa del tumor, obstrucción ni tampoco metástasis y sus manifestaciones son a distancia.

Los síntomas paraneoplásicos relacionados con el cáncer de pulmón son inusuales<sup>48</sup> ocurren en el 2% de los casos, sin embargo suele tener una presentación “dramática” y resulta generalmente muy curiosa e interesante forma de presentación. Entre los más conocidos está la Osteoartropatía hipertrófica néumica, el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, la hipercalcemia, y una gran variedad de manifestaciones neurológicas.

Se pueden dividir en

- **Sistémicos:** anorexia, pérdida de peso, caquexia, fiebre, hipotensión ortostática, dermatomiositis, lupus eritematosos sistémico.
- **Cutáneos:** acroqueratosis, dermatitis exfoliante, acantosis nigricans, pénfigo vulgaris.
- **Renal:** glomerulopatías, alteraciones túbulo- intersticiales.
- **Endocrinológicas/ Metabólicas:** síndrome de Cushing, secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipercalcemia, hiperglucemia.
- **Hematológicas:** anemia, policitemia, estados de hipercoagulabilidad, púrpura trombocitopénica, reacción leucoeritroblástica.
- **Neurológicos:** neuropatía periférica, mielopatía necrotizante, encefalopatía cerebral.

En nuestra experiencia la frecuencia ha sido muy baja. Siendo lo más común la osteoartropatía envainante y las uñas en vidrio de reloj (Clubbing), lo que ha permitido en ocasiones llegar más tempranamente al diagnóstico. Si bien no existe consenso unánime, los datos actuales permiten suponer que estos síntomas no determinarían “per se” un factor pronóstico y por el contrario al dar una pista temprana de la existencia del tumor estarían relacionados con un diagnóstico más precoz<sup>53</sup>.

Existe una larga lista de síntomas que sería excesivo enumerarlos y detallarlos a cada uno de ellos tales como ronquera, síndrome de vena cava superior, la tríada acompañante del síndrome de Pancoast- Tobías: dolor localizado más frecuentemente en el hombro, síndrome de Horner, y atrofia de los músculos de la eminencia hipotenar, etc.

Cada uno de ellos deben crear en el médico actuante un estado de sospecha y de alerta que le permita junto con la ayuda de estudios complementarios aprovechar la oportunidad de realizar un diagnóstico temprano en este tipo de tumores de alta agresividad.

Este pequeño enumerado tiene la finalidad de resaltar que un exhaustivo interrogatorio forma parte del inicio de toda evaluación clínica y no puede ser reemplazados por ningún examen complementario.

Tener en cuenta de manera muy especial que el índice de sospecha deberá agudizarse en:

- Fumadores
- Baja condición socio- económica- cultural
- Patologías ya presentes asociadas al tabaquismo
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Antecedentes familiares de enfermedades asociadas al tabaco

A manera de resumen se debe estar especialmente atento a:

- Síntomas:

- Pérdida de peso
- Dolor óseo puntual y localizado.
- Cefalea
- Convulsiones
- Manifestaciones en las extremidades
- Cambio de carácter.

- Signos:

- Linfadenomegalias (en especial el hueco supraclavicular)
- Ronquera o cambios en la voz
- Síndrome de Vena Cava
- Hepatomegalia
- Déficit neurológico
- Tumor de partes blandas

- Estudios de Laboratorio:

- Hematocrito < de 40% en el hombre y del 35% en la mujer
- Elevación de la Fosfatasa alcalina
- Movilización de enzimas hepáticas
- Hipercalcemia
- Elevación de LDH

En el grupo detallado más arriba no se deben minimizar, bajo ninguna circunstancia, los síntomas o hallazgos patológicos ya mencionados y extremar las medidas para lograr un diagnóstico temprano.

- PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Conjuntamente con los pacientes que concurren a la consulta médica por algunos de los síntomas descritos arriba, existe un voluminoso grupo de pacientes, que constituye la segunda forma de presentación clínica, el **hallazgo radiológico**, en circunstancias muy variadas, pero de manera creciente con el aumento de la utilización de la tomografía computada:

- al iniciar un programa de cesación tabáquica
- en pacientes con enfermedad pulmonar asociada (Bronquitis crónica- EPOC- Fibrosis pulmonar)
- pacientes con tumores previos
- pacientes fumadores
- pacientes con otros factores de riesgo para cáncer de pulmón.

Esta última conducta ha influido en buena parte del mundo, en la detección de tumores en estadios más temprano, y por lo tanto número mayor de tumores operados en estadios iniciales (ver más abajo), lo que influye a su vez en la supervivencia global de las series quirúrgicas.

El hallazgo tomográfico que con mayor frecuencia motiva la consulta con el cirujano torácico es el nódulo pulmonar, ya sea como nódulo pulmonar solitario o nódulo mixto o sub- sólido, por lo tanto se desarrollará en forma separada.

En la población de nuestra serie en la que pudo ser analizado lo referente a la forma de presentación se constataron los siguientes datos:

- 1- El 36% de los pacientes analizados tuvo síntomas en el momento del diagnóstico
- 2- Los pacientes tabaquistas presentaron síntomas con mayor frecuencia que los no tabaquista
- 3- El sexo femenino presentó síntomas en el 29%, muy superior al registrado entre el sexo masculino 19%
- 4- El grupo asintomático más frecuente fue el de mujeres no tabaquista
- 5- Los síntomas se correlacionaron con el Estadio tumoral, en estadios más avanzados fue más frecuente la aparición de síntomas, con la excepción del Estadio IIIB, formado por una población pequeña
- 6- Al comparar los Estadios iniciales (I y II) presentaron síntomas como era esperable con menor frecuencia que los estadios más avanzados (III y IV): 21,7 vs 61,4%.
- 7- El Estadio IA se presentó con síntomas solo en el 9,7%, mientras que el Estadio IIIA presentó síntomas el 36,6%

## NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Si bien este punto excede los límites del Relato y constituye por sí solo un tema a desarrollar de manera completa, se tratará de actualizar someramente los conceptos actuales sobre el nódulo pulmonar solitario de pulmón, la forma de presentación más común del cáncer de pulmón, especialmente si tenemos en cuenta la tendencia actual de solicitar por parte del médico “generalista” estudios radiológicos que generan luego una enorme problemática, y sobre lo cual existe ya una gran cantidad de trabajos en la bibliografía que permiten iluminar acerca de estos interrogantes.

Vale la pena recordar la definición del nódulo pulmonar solitario:

- Opacidad radiográfica única, esférica y bien circunscripta,
- Menor o igual a los 3 cm.
- Completamente rodeada por parénquima normal
- Ausencia de atelectasia, neumonía, compromiso hilar o derrame pleural<sup>54</sup>

Hoy en día se puede agregar a la definición clásica, la que surge de las nuevas experiencias clínicas y los divide en diferentes subgrupos:

- Nódulo sub- centrimétrico (menor a 8 a 10 mm.)
- Nódulo: cuando su tamaño oscila entre los 8 y los 30 mm
- Nódulo indeterminado: no calcificado, con patrones de benignidad y que se mantiene estable en un seguimiento de dos años
- Masa pulmonar: que implica consideraciones distintas, ya que la prevalencia de malignidad en este grupo es de 80-90%

Los objetivos en el manejo del nódulo pulmonar incluyen:

- Detección temprana de los nódulos malignos, con el objetivo de lograr una resección quirúrgica completa, lo que aumentará la supervivencia
- Identificar clínicamente procesos inflamatorios e infecciosos
- Tratar de evitar en la medida de lo posible la cirugía en un proceso benigno

Hasta hace no mucho tiempo se aceptaba como una práctica estándar, considerar a todos los nódulos pulmonares no calcificados como potencialmente malignos. Esa estrategia traía implícito un número variable conductas intervencionistas o en caso contrario un seguimiento muy estrecho hasta confirmar estabilidad radiológica por un período de 2 años. Este criterio fue adoptado antes del enorme crecimiento y popularización de la tomografía y se basó en la observación de que una alta proporción de los nódulos descritos en aquellas circunstancias, detectados en radiografías de tórax, resultaban ser cánceres de pulmón. Muchos de estos nódulos eran mayores a los 10 mm. y en su mayoría en un rango de 10 a 30 mm.

Con la introducción de la Tomografía helicoidal y la tomografía multislice, se detectan en la actualidad “opacidades focales redondeadas”, tan pequeñas como 2 mm. De hecho la mayoría de los fumadores sometidos a TAC presentan nódulos, los cuales en una alta proporción son menores a los 7 mm. y a diferencia de aquellos nódulos detectados en la radiografía de tórax, estos son en su gran mayoría benignos. Si tenemos en cuenta que alrededor del 20% de los pacientes sometidos a programas de detección de cáncer de pulmón presentarán en la TAC un nódulo pulmonar, y la prevalencia de cáncer en esta misma población es de alrededor del 2 al 6 %, se podrán obtener fácilmente los cálculos de cuál es la proporción de malignidad en los nódulos hallados en las circunstancias descriptas.

Las guías actuales en el manejo del nódulo pulmonar están desarrolladas y basados en los datos surgidos de los diferentes programas de detección temprana (screening), lo que implica poblaciones seleccionadas con algunas características, por esta razón no se debe traspolar linealmente esta información a los nódulos hallados incidentalmente en tomografías computadas realizadas en circunstancias diferentes y en poblaciones no estrictamente comparables.

De todas maneras la información obtenida de los programas de screening es valiosa y muy cuantiosa, y por lo tanto de alguna manera proveen una fuente de información importante para determinar el manejo óptimo de estos nódulos “incidentales”.

Hasta donde tengo conocimiento no existen en nuestro país programas de detección temprana de cáncer de pulmón, pero sí se ha transformado en un problema frecuente, la consulta al cirujano, acerca de la necesidad de resear estos pequeños nódulos “incidentales”.

Con los datos actuales se puede decir, modificando el antiguo paradigma que mantenía:

- ❖ nódulo pulmonar = malignidad,
- ❖ se deberá analizar cada caso en particular teniendo en cuenta la probabilidad de malignidad
- ❖ que la probabilidad de malignidad depende en gran medida, aunque no exclusivamente del tamaño del mismo.

La probabilidad de malignidad se puede estimar, si tenemos en cuenta el tamaño a través de las siguientes estimaciones<sup>55</sup>

- < de 3 mm es del 0,2%,
- para aquellos que miden entre 4 y 7 mm es de 0,9%,
- esta probabilidad sube al 18% para nódulos de 8 a 20 mm,
- y alcanza un 50% para nódulos mayores de 20 mm.
- en nódulos entre 21 a 45 mm la malignidad puede alcanzar hasta el 80%

Por lo tanto y acorde a la experiencia ganada, se recomienda que los nódulos menores a los 5 mm, sean sometidos a una nueva tomografía computada luego de transcurridos no menos de 12 meses.

En un segundo grupo, el de los nódulos entre 5 y 9 mm, en el seguimiento tomográfico se observó que algunos de los nódulos presentaron crecimiento, en las tomografías con intervalos que variaron entre 4 y 8 meses. En los casos en los que existe un aumento de tamaño, como asimismo cambios en la morfología y características sospechosas se deberá considerar la necesidad de algún tipo de procedimiento invasivo, ya sea punción percutánea o resección toracoscópica. (ver más adelante en las recomendaciones)

Otro aspecto muy importante a tener en cuenta, que permite valorar la probabilidad de malignidad es la tasa de crecimiento, (Tiempo de duplicación tumoral). Las fórmulas para evaluar la tasa de duplicación no son sencillas y por eso su uso no es muy difundido.

El tiempo de de duplicación se calcula sobre la base de un modelo exponencial<sup>56</sup> partiendo del supuesto que el proceso se inicia en una célula tumoral y que cada célula se divide en dos cada día. Por lo tanto habrá tres duplicaciones en el número de las células tumorales al final del día 3 y al final del día 6. El número de duplicaciones puede ser calculado como:

$$\text{Log}_2(64) - \text{log}_2(8) = 6 - 3 = 3$$

Asumiendo que el volumen tumoral es proporcional al número de células (factor  $\alpha$ ), el número de duplicaciones que un tumor ha experimentado desde un volumen inicial (V1) a un volumen final (V2) puede ser expresado:

$$\text{N}^\circ \text{ de duplicaciones: } \log_2(\alpha V_2) - \log_2(\alpha V_1) = \log_2(V_2/V_1)$$

El tiempo de duplicación es el tiempo requerido para una duplicación, en el ejemplo anterior el tiempo de duplicación es 3 días / 3 duplicaciones = 1 día.

Con un tiempo de intervalo conocido entre V1 y V2, se puede realizar el siguiente cálculo:

Tiempo de duplicación = tiempo de intervalo (Ti) / número de duplicaciones

$$\text{Tiempo de duplicación} = \text{Ti} / \log_2(V_2/V_1).$$

Para simplificar el cálculo se puede utilizar el logaritmo de base 10, de uso más común y convencional  $\text{Log}_2 X = \log X / \log 2$ , de manera que:

$$\text{Tiempo de duplicación} = \text{Ti} \cdot \log 2 / \log(V_2/V_1), \text{ o bien}$$

$$\text{Tiempo de duplicación} = \text{Ti} \cdot \log 2 / [3 \log(d_2/d_1)]$$

Un nódulo de 0,8 cm de diámetro que 200 días más tarde aumenta su diámetro a 1 cm el:

$$\text{Tiempo de duplicación} = 200 \text{ días} \times \log 2 / (3 \times \log(1,0/0,8)) = 207 \text{ días.}$$

Otra fórmula un poco más sencilla es la siguiente:

$$\text{Tiempo de duplicación (días)} = (t \cdot \log 2) / (3 \cdot \log(d_2/d_1)) \text{ donde}$$

t = tiempo entre las radiografías analizadas

d<sub>1</sub> = diámetro del nódulo en la primera radiografía

d<sub>2</sub> = diámetro del nódulo en la segunda radiografía

Por muy interesante que parezcan estas fórmulas hay que tener que están expuestos a cierto margen de error, como las variaciones entre distintos observadores al realizar la medición del nódulo, lo que necesariamente influye luego sobre los cálculos de crecimiento.

Dadas estas dificultades existe una tendencia a reemplazar estos cálculos por los modernos “software” que miden la volumetría, aún no muy difundidos en nuestro país.

Los programas de screening, en especial aquellos reportes que muestran la experiencia de varias tomografías en un mismo grupo de pacientes, a lo largo de años de seguimiento, han demostrado que existen distintos tipos de tumores, y por ende distintas tasas de crecimiento.

Hasegawa y Col<sup>57</sup> analizaron el crecimiento de pequeños cánceres de pulmón detectados dentro de un programa masivo de detección temprana de cáncer de pulmón. Ellos clasificaron los nódulos y relacionaron su forma de presentación y su tasa de crecimiento.

Las lesiones cuya forma de presentación era:

- en “Vidrio esmerilado” (GGO) tuvieron un tiempo de duplicación de 813 días,
- los tipos mixtos de 457 días
- y los sólidos puros de 149.

Esta última, la que corresponde a la de los nódulos sólidos, era la tasa de crecimiento histórica en el cáncer de pulmón, y basados en estas observaciones algunos autores sugieren que el cáncer de pulmón hallado en estos programas se trataría de un tipo de tumor distinto y de más lento crecimiento.

Un nódulo de 5 mm. con un tiempo de duplicación de 60 días, alcanzará un diámetro de 20,3 mm en 12 meses, mientras que un nódulo de similares características pero con tiempo de duplicación de 240 días alcanzará en el mismo período de tiempo, es decir 12 meses, tan solo 7,1 mm.

También existe una correlación entre la presentación tomográfica, la probabilidad de cáncer y el tipo histológico y una marcada diferencia entre la tasa de crecimiento en los nódulos de pacientes no fumadores y fumadores, siendo más rápida en estos últimos.

Esto lleva implícita la necesidad de un seguimiento más prolongado en aquellos nódulos no- sólidos o mixtos y quizá también en los pacientes no fumadores

Al tamaño y a la tasa de crecimiento se debe agregar en la toma de decisión el riesgo relacionado con las características clínicas del paciente. En pacientes fumadores el riesgo de que un nódulo pulmonar sea un cáncer, es 10 veces mayor que en no fumadores<sup>58</sup>. Para tabaquistas severos el riesgo es aún mayor entre 15 y 35 veces. Si bien existió en algún momento la creencia que a igual consumo de tabaco la mujer presentaba un riesgo mayor, no pudo ser confirmado por estudios subsiguientes.

Antecedentes familiares de cáncer de pulmón en parientes cercanos, o de primer grado, es un riesgo ya ampliamente reconocido, como así también existen fuertes evidencias acerca de una susceptibilidad genética específica descubierta recientemente<sup>59,60</sup>.

Siempre se debe buscar y poner máximo empeño en:

- ❖ la búsqueda de Imágenes previas,
- ❖ estimar la probabilidad de malignidad
- ❖ y extremar los recaudos para lograr la mejor caracterización del nódulo, en forma conjunta con el especialista en imágenes.

Nódulos sub- centimétricos se presentan en la actualidad con una gran prevalencia y se debe balancear muy bien la probabilidad de malignidad por un lado y el riesgo de irradiar en forma desmedida, repitiendo en forma innecesaria y excesiva. Con el tiempo esta prevalencia seguramente irá en aumento, pero también habrá aumentado de manera considerable la capacidad para discriminar entre nódulos benignos y malignos, lo que permitirá evitar en una gran cantidad de casos una cirugía innecesaria.

- ❖ Las recomendaciones del American College of Chest Physician<sup>61</sup> para el manejo del nódulo pulmonar solitario se resumen en las siguientes:

- 1- Estimación por parte del médico actuante de la probabilidad pre- test tanto de manera cualitativa con su mejor criterio clínico como también de manera cuantitativa con métodos ya validados (Teorema de Bayes).
- 2- En un paciente con un nódulo pulmonar visible en la radiografía de tórax es de gran utilidad la revisión de imágenes previas

- 3- En pacientes en quienes el nódulo ha presentado claras evidencias de crecimiento una muestra diagnóstica con obtención de tejido debe ser realizada salvo que existan contraindicaciones de alguna índole.
- 4- La estabilidad radiológica por 2 años, parece ser un elemento de seguridad, con excepción de las lesiones llamadas en Vidrio esmerilado, en los que se recomienda un seguimiento más prolongado.
- 5- En pacientes con un nódulo pulmonar solitario calcificado con patrón de benignidad no es recomendable realizar ningún otro estudio diagnóstico adicional.
- 6- En centros con experiencia en la TAC de tórax con contraste dinámico (Realce), es recomendable la utilización de esta técnica.
- 7- En pacientes con una probabilidad pre- test para malignidad baja o moderada, entre el 5 y el 60%, en nódulos pulmonares indeterminados y que midan al menos 8 mm un PET puede aportar información valiosa.
- 8- En pacientes con un alto pre- test de malignidad (> 60%) o en pacientes con nódulos sub-centimétricos no debería realizarse PET scan para caracterizar al nódulo.
- 9- En pacientes que presentan un nódulo y en quien se ha decidido realizar observación, se recomienda repetir la TAC a los 3, 6, 12 y 24 meses.
- 10- En pacientes con nódulo indeterminado que mide entre 8 y 10 mm, y son candidatos para una resección completa, con intención “curativa” el seguimiento a través de controles tomográficos, es una estrategia aceptable, en las siguientes circunstancias:
  - Cuando la probabilidad de malignidad es muy baja (< 5%)
  - La probabilidad de malignidad es baja (< 30-40%) y la lesión no es hipermetabólica en el PET ni realiza (> 15 UH) en la TAC dinámica.
  - Cuando la punción aspiración percutánea no es diagnóstica en una lesión no hipermetabólica en el PET-scan
  - Cuando el paciente convenientemente informado prefiere un manejo no invasivo.
- 11- En aquellos que presentan un nódulo de al menos 8 ó 10 mm, y es candidato para una resección con intención curativa, se puede realizar una punción percutánea o broncoscopia, en las siguientes circunstancias:
  - las probabilidades pretest y los hallazgos imagenológicos son discordantes;
  - cuando el paciente desea confirmar previamente a la cirugía la naturaleza maligna de la lesión,
  - cuando el riesgo para complicaciones perioperatorio es alto.
- 12- En candidatos quirúrgicos el diagnóstico a través de un procedimiento quirúrgico, preferentemente resección pulmonar en cuña por videotoracosopia, es el método de elección en especial
  - cuando la probabilidad de malignidad es alta;
  - cuando el nódulo es hipermetabólico en el PET;
  - cuando las preferencias del paciente se inclinan hacia un diagnóstico de certeza.
  - En este caso el procedimiento debe ser seguido de una lobectomía y vaciamiento mediastínico en el mismo acto quirúrgico
- 13- En aquellos pacientes en los que el nódulo no es accesible a través de una videotoracosopia, una toracotomía está formalmente indicada.

La presencia de nódulos pulmonares en las tomografías computadas realizadas en los programas de detección temprana de cáncer de pulmón (Screening), varía entre un 10 y un 23% según las distintas series. Por lo tanto el nódulo ha dejado de ser sinónimo de cáncer. La aparición de técnicas mini-invasivas en la década de los 90, trajo como consecuencia una sobre indicación de las técnicas invasivas resectivas con finalidad diagnóstica.

Hoy en día se han desarrollado protocolos para el seguimiento de un nódulo pulmonar encontrado como un hallazgo en una TAC. Así la mayoría de las series de resección por videotoracoscopia tienen un porcentaje de nódulos benignos de alrededor del 20%.

En el Hospital Británico se analizaron las videotoracoscopias realizadas en distintos periodos y se constató una disminución constante de los nódulos benignos, resecados con intención diagnóstica, limitándose en el último quinquenio (2005-2009) analizado a tan solo un 20%, producto de un trabajo consensuado entre clínico, neumonólogo e imagenólogo.

Los nódulos que fueron resecados, en los que finalmente se trató de un cáncer de pulmón, se dividieron en distintos grupos, como se observa en la siguiente Tabla:

Tabla N° 15: Distribución de acuerdo al tamaño tumoral

Tamaño	N	%
Nódulos $\leq$ 3 cm	186	57,4
Nódulos entre 3 y 5 cm	93	28,7
Nódulos $>$ 5 cm	45	13,9
	324	100

A su vez en los 214 casos en que pudimos registrar fehacientemente el tamaño del tumor constatamos los siguientes datos:

Tabla N° 16: Tamaño tumoral y Estadios.

Estadio	Promedio (Oscilación)	Total
IA	1,83 (0,6-3)	119
IB	3,47 (1,3-5)	22
IIA	2,41 (0,8-5)	19
IIB	6,05 (2-9)	8
IIIA	3,43 (1,4-8)	35
IIIB	3,23 (2,3-4,2)	3
IV	3,42 (2,8-7)	7
Total	2,55 (0,6-9)	214

La relación entre el compromiso ganglionar y el tamaño tumoral se observa en la siguiente tabla, como se puede ver solo 6 pacientes tuvieron un nódulo pulmonar y compromiso N2 cuando el tamaño del nódulo era a los 2 centímetros sobre un total de 32 casos.

Tabla N° 17: Tamaño tumoral y compromiso ganglionar

	Promedio (Oscilación)	Total
N0	2,37 (0,6- 9)	158
N1	2,76 (0,8- 7,1)	24
N2	3,26 (1,4- 8)	31
N3	4,2	1
Total	2,55 (0,6-9)	214

## NÓDULOS SUB- SÓLIDOS

La introducción de nueva tecnología en los modernos aparatos de tomografía ha generado nuevos desafíos, este es el caso de los nódulos sub- sólidos o mixtos, con componentes sólidos por una lado y el llamado componente en “ Vidrio Esmerilado ” (Ground Glass Opacity-GGO) por el otro. El reconocimiento de una estrecha correlación entre nódulos sub- sólidos y adenocarcinoma periférico requiere revisar las guías actuales, en especial las de las sociedades de radiología. Es necesario avanzar en la, hoy aún ausente, definición y caracterización de las lesiones en vidrio esmerilado y así arribar a una clasificación consensuada. También son necesarios métodos apropiados para unificar la medición de las lesiones, lo que permitirá hablar de crecimiento una vez que hayan definido y unificado mejor los criterios, determinar con precisión la extensión del componente en vidrio esmerilado y el componente sólido y como decía la correcta determinación de la tasa crecimiento hoy no establecida con certeza; el análisis de esos factores permitirá predecir malignidad y pronóstico.

Las lesiones en “ vidrio esmerilado ” generan diagnósticos diferenciales,

- desde lesiones benignas como inflamaciones focales, fibrosis focal y neumonía en organización,
- hasta otro espectro de lesiones premalignas, como la hiperplasia adenomatosa atípica,
- y las declaradamente malignas:
  - ♣ carcinoma bronquiloalveolar,
    - mucinoso
    - no mucinoso
  - ♣ y adenocarcinomas subtipo mixto.

Hay que tener en cuenta que el adenocarcinoma se presenta como vimos en otras partes de este Relato, con frecuencia creciente y representa una proporción variable que oscila entre el 30 y el 35%.

En nuestra población representó una proporción llamativamente alta, el 71,16%, de todos los casos resecaados. El carcinoma bronquiloalveolar por su parte contribuye con un 2-6%, en nuestro caso el 2,9%.

Si sumamos el carcinoma bronquiloalveolar, al adenocarcinoma mixto de presentación periférica la frecuencia puede alcanzar hasta un 20% de la totalidad de los cánceres en muchas series.

El carcinoma bronquiloalveolar representa una tipo especial de tumor, por su forma de presentación y su menor asociación con el hábito tabáquico. Su crecimiento es mucho más indolente, lento, y con una tendencia mayor a la presentación multi- focal. Del mismo modo cuando se asocia a una mutación del receptor del factor de crecimiento (EGFR) tiene una mayor respuesta a los inhibidores de la tirosin kinasa, lo que implica una estrategia terapéutica diferente.

En 1995 Noguchi y col.<sup>62</sup> propusieron una clasificación diferente basados en los hallazgos tomográfico, de acuerdo a los patrones de crecimiento y correlacionaron esos hallazgos con la invasión del tejido pulmonar, en seis subtipos distintos.

- Los tres primeros (A-B-C) se correlacionan con distintas formas de carcinoma bronquiloalveolar
- y los tres restantes (D-E-F) se correlacionaron con adenocarcinomas pobremente diferenciado, tubular y papilar respectivamente.

Esta propuesta de Noguchi fue incorporada en la Clasificación de la OMS (WHO) del año 1999, y se mantiene vigente en la actual versión del año 2004. Las lesiones estarían precedidas por la Hiperplasia adenomatosa atípica, la que se manifiesta clásicamente desde el punto de vista tomográfico, como una lesión de 5 mm de diámetro de vidrio esmerilado puro, si bien puede alcanzar diámetros de hasta 1- 2 cm. Diferentes técnicas se han descrito para diferenciar el tipo involucrado desde su presentación radiológica y correlacionar la misma con la probable patología. En el año 2003 Nomori y col.<sup>63</sup> propusieron la utilización de un histograma basado en la medición de las Unidades Hounsfield tomadas en su pico, la media y su desvío estándar. Por su parte Okada y col.<sup>64</sup> encontraron una correlación entre el tamaño, la tasa de desaparición de la sombra lesional (Tumor shadow disappearance rate-TDR), y el compromiso

ganglionar, invasión linfática y vascular por parte de los pequeños adenocarcinomas. En definitiva diferentes maneras de categorizar la agresividad de los tumores.

Estas lesiones mixtas en nuestra experiencia se han incrementado como forma de presentación y de consulta y se han transformado en un problema de relativa frecuencia en los últimos años y es motivo de actualización periódica.

Dadas las limitaciones de este Relato me limitaré a transmitir las recomendaciones propuestas en el abordaje de esta nueva forma de presentación del cáncer de pulmón, con las restricciones que esto pueda implicar:

R: Lesiones únicas, con vidrio esmerilado puro (Pure GGO), menores a los 5 mm no requieren seguimiento con estudio tomográfico, ya que en la casi totalidad de los casos representan focos de hiperplasia adenomatosa atípica.

R: Lesiones únicas de entre 5- 10 mm. Aún no existiendo una definición clara de su naturaleza deberán ser seguidas para conocer cual es su evolución.

R: Lesiones con vidrio esmerilado puro mayores al centímetro deberían ser asumidos como carcinoma bronquiloalveolar o adenocarcinomas invasivos, y si se confirma su persistencia luego de 3 meses de seguimiento tomográfico, se debe considerar la cirugía, especialmente si existe

- ♣ un aumento de tamaño,
- ♣ un incremento en la atenuación de los valores tomográficos
- ♣ un incremento del componente sólido de la lesión.

R: lesiones con componente mixto deberán ser asumidas como presuntamente malignas y la resección quirúrgica debería ser considerada, una vez confirmada la persistencia al menos durante tres meses.

## **DETECCIÓN TEMPRANA (SCREENING)**

Un tema de gran controversia y que por el momento no permite proporcionar recomendaciones consistentes es el tema de la detección temprana del cáncer de pulmón.

Como ya se expresó en varios tramos de esta obra el cáncer de pulmón continúa siendo, la primera causa de muerte relacionada con cáncer. Por lo general, como también se expresó en otros apartados de este Relato, es generalmente hallado en estadios avanzados.

La prevención primaria más que la detección temprana sería la estrategia más efectiva para la reducción del enorme flagelo que significa este tipo de cáncer. La promoción de la cesación tabáquica, teniendo en cuenta que el hábito tabáquico es el responsable en aproximadamente el 90% de los casos, es la medida con mayor éxito en la prevención, junto con la concientización en edades tempranas, en especial en población escolar, de los daños que trae aparejado ese nocivo hábito. Pero de todas maneras, como es sabido el riesgo de cáncer de pulmón no declina o al menos no desaparece, luego de varios años de haber abandonado el hábito tabáquico. Dentro de los pacientes tratados en nuestra muestra, una proporción importante fueron tabaquista (84,6%) de los cuales el 19,6% eran ex fumadores. Por otra parte no existen demasiados datos sobre el impacto pasivo del tabaquismo, es difícil pesquisar este dato de manera retrospectiva; salvo en contadas excepciones los informes no contemplan la cantidad de fumadores pasivos entre los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón.

En esta población de ex fumadores, y fumadores pasivos, en la que el riesgo de padecer un cáncer de pulmón continúa presente, y en los que ya la prevención primaria no es posible, los programas de detección temprana tendrían un lugar y pueden ser tenidos en cuenta.

La línea argumentativa para promover un programa de detección temprana se basa en que los resultados a largo plazo con el tratamiento quirúrgico, como es sabido el más efectivo de los tratamientos o quizá el único con expectativas consistentes en cuanto a supervivencia, es directamente proporcional al estadio de enfermedad.

Muchas características del cáncer de pulmón permiten presuponer que la detección temprana debería ser efectiva:

- ♣ tumor agresivo con alta tasa de mortalidad,
- ♣ prevalencia significativa (0,5- 2,2%),

- ♣ identificación reconocida de factores de riesgo asociado a su prevalencia,
- ♣ lenta fase preclínica,
- ♣ y evidencias de que la terapia, en especial la quirúrgica, es más efectiva en los estadios más tempranos de la enfermedad.

Por lo tanto, basados en estos presupuestos, un gran esfuerzo se llevó a cabo utilizando la tomografía computada, de manera masiva con la finalidad de acceder a una amplia base poblacional expuesta al riesgo de contraer cáncer de pulmón.

Shusuke Sone y colaboradores en Chiba, Japón<sup>65</sup>, desarrollaron un programa con unidades portátiles y estudiaron con tomografías computadas helicoidales de bajo voltaje a 5483 individuos. Detectaron 19 pacientes con cáncer de pulmón, lo que arrojó una prevalencia de 0,48% muy superior al 0,03-0,05% que fuera reportado previamente en la misma zona estudiada.

Estos estudios fueron luego continuados y ampliados por Claudia Henschke en Nueva York, en el reconocido programa Early Lung Cancer Action Project (ELCAP), luego extendido al I-ELCAP (Internacional early lung cancer action Project).

Los factores que influirían en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón, entre otros serían el tamaño de tumor, el compromiso ganglionar del mediastino y el tiempo de duplicación tumoral.

- Con respecto al tamaño del tumor y como se ha visto con los cambios propuestos por la última modificación, de la Internacional Association for Study of Lung Cancer (IASLC), es uno de los predictores pronóstico más importantes.

Los estudios realizados por el ya citado ELCAP, al igual que en la mayoría de los estudios encontraron una relación estadísticamente significativa entre tamaño y estadio, dicho de otro modo, cuanto más chico es el tumor es más probable que se trate de un Estadio I patológico. Esto, como se explicó en otro capítulo de este mismo Relato, fue lo mismo que observamos en nuestras series, y fue publicado en lo que atañe a la población del Hospital Británico, al analizar el impacto de las modificaciones propuestas por la International Association Study of Lung Cancer (IASLC).

En el registro de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), se constató que los tumores:

- de 15 mm o menor tamaño el 54% pertenecían a un Estadio I
- en los que tenían entre 16 y 25 mm el 46% eran Estado I
- y en los tenían entre 26 y 35 mm la proporción caía al 34%.

La misma experiencia, en lo que respecta al tamaño del tumor fue publicada por nuestro servicio, en el Hospital Británico de Buenos Aires.

- Si a esto le agregamos el compromiso de los ganglios del mediastino existe también una relación directa entre el tamaño del tumor y la prevalencia de compromiso ganglionar. Flieder y col<sup>66</sup> en una revisión retrospectiva de 503 pacientes sometidos a resección de manera completa entre el año 1995 y 2003, evaluaron la relación entre supervivencia, presencia de ganglios y tamaño del tumor, tomando como punto de corte los 2 cm de diámetro.

El tamaño promedio entre los casos que no presentaron compromiso ganglionar era significativamente menor a los pacientes con compromiso del mediastino ( $1,90 \pm 0,67$  vs  $2,18 \pm 0,69$   $p= 0,0003$  IC 95% 0,13-0,43).

La evaluación permite concluir que los tumores  $> 2$  cm, tienen dos veces más probabilidades de tener compromiso ganglionar.

- El tercer factor pronóstico que se menciona con frecuencia es el tiempo de duplicación tumoral.

Lógicamente cuanto más lento es el crecimiento del tumor, mayores son las posibilidades de descubrir un tumor en este tipo de programas. Sin embargo, el descubrimiento de tumores con una tasa de duplicación tumoral mayor a los 500 días y la resección subsiguiente de estos tumores no tendría ningún beneficio en términos de supervivencia, ya que la muerte es muy probable que sobrevenga como resultado de otras enfermedades y no por la progresión del tumor.

Por lo tanto los beneficios de la cirugía deben ser evaluados teniendo en cuenta

- ♣ el tiempo de duplicación, como medida indirecta de la agresividad del tumor

- ♣ y la expectativa de vida en cada paciente en concreto.

De ser cierta esta afirmación quizá sea más importante la segunda rueda de tomografías, que permite calcular el tiempo de duplicación de la enorme cantidad de nódulos detectados en la mayoría de los programas reportados y el hallazgo de la incidencia de nuevos cánceres de pulmón, o sea la evaluación de los nuevos nódulos encontrados en la segunda o subsiguientes tomografías.

Los trabajos de Hensche han<sup>67</sup> encontrado una supervivencia a 5 años del 86% para los cánceres detectados a través de los programas de detección precoz, lo que es dramáticamente superior al 16% de supervivencia en aquellos pacientes detectados según los estándares de atención tradicional<sup>68</sup>.

Aquí hago un pequeño paréntesis para recordar los sesgos (bias) que más comúnmente acompañan a los programas de screening, en los que el cáncer de pulmón no está exento.

Me refiero al “length bias”; “overdiagnosis”, “lead time bias” y al “selection bias”.

- ♣ Length bias: la tasa de crecimiento de un cáncer es variable y los tumores tendrán un tiempo de fase preclínica también variable, por lo tanto la fase de detección clínica también será mayor para aquellos tumores de más lento crecimiento. Cuando los programas de detección temprana son aplicados a una población amplia, los casos detectados incluirán un número desproporcionado de tumores de más lento crecimiento. Se presupone que los casos de lento crecimiento a priori tienen un mejor pronóstico que aquellos tumores de crecimiento acelerado.
- ♣ Overdiagnosis: este es una subcategoría del Length bias y significa que algunos de los tumores de lento crecimiento nunca habrían sido diagnosticados de no mediar un programa de screening y que esos sujetos morirían como producto de alguna otra enfermedad antes que el este cáncer sea diagnosticado. También podría ser que el tumor fuera una pseudo-enfermedad que nunca progresaría a una enfermedad con expresión clínica.
- ♣ Lead- time bias: es el resultado debido a que el tiempo del diagnóstico es movido más tempranamente y aunque el tiempo final de la muerte no se modifica el tiempo de supervivencia tomado desde el momento del diagnóstico hasta el momento de la muerte es ilusoriamente mayor.
- ♣ Selection bias: existen indicios en la literatura que los individuos que participan de los programas de screening y completa la totalidad de los estudios y el seguimiento propuestos son al menos diferentes. Los participantes pueden tener un riesgo mayor o menor en lo que respecta a la incidencia y/o mortalidad que los no participantes.

En contrapartida con la opinión de los firmes defensores de los programas de detección se encuentran los detractores como Bach y col<sup>69</sup> quienes compararon los resultados dentro de un programa de screening de tres brazos usando un modelo derivado y validado en pacientes con cáncer detectados en la forma tradicional, como ocurre corrientemente. El número de cánceres y de resecciones por cáncer dentro de un programa de detección temprana es mucho mayor de los que el modelo predecía, mientras que el número de muertes por cáncer era muy cercano a las cifras históricas. Asumen por tanto que esta es una medida indirecta de “sobret ratamiento” y de “sobrediagnóstico” sobre tumores “indolentes” que no aportaría beneficios clínicos en una alta proporción de la población incluida en los programas.

- En opinión de algunos autores sería más importante la agresividad biológica del tumor, que el tamaño en sí. Intuitivamente se puede decir que los tumores de rápido crecimiento y los pequeños tumores descubiertos en los programas de screening pueden ser divididos en diferentes grupos de acuerdo a los hallazgos patológicos microscópicos. Aquellos tumores que presentaban un patrón destructivo de la estructura alveolar se correlacionaron con una supervivencia a cinco años del 49% comparado con una supervivencia del 82,4% cuando este patrón de agresividad estaba ausente. Los tumores pequeños pero agresivos que presentaron marcada aneuploidia o una alta fracción de Fase S tuvieron el mismo pronóstico que los pacientes que fueron diagnosticados por síntomas relacionados con el tumor.

Un programa de detección temprana desgraciadamente no diferencia entre unos y otros y el grupo de trabajo que inicie un programa de detección temprana debe tener los lineamientos de trabajo previamente establecidos, sabiendo que enfrentará distintas dificultades; quizá la más importante la gran cantidad de

hallazgos de falsos positivos, y saber cómo manejar el estado de inquietud generado para un paciente fumador al ser informado de la presencia de un nódulo pulmonar. Si bien los reportes son muy escasos existen incluso casos de suicidios registrados dentro del seguimiento de pacientes ingresados en los programas de cáncer de pulmón.

Una cantidad de trabajos han mostrado la existencia de tumores de lento crecimiento, como también aportado datos acerca del tiempo de duplicación tumoral en los nódulos hallados en los programas de screening<sup>70,71</sup>

Sin embargo identificar a estos pacientes concretos no es actualmente posible y será un enorme desafío para los tiempos futuros.

Debería por lo tanto hacerse un esfuerzo en la medición de la tasa de crecimiento de los nódulos sospechosos. Si esto se realizara en el futuro y en base a ese dato se relacionara la tasa de supervivencia con los hallazgos patológicos, en conjunto con los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET scan) y hasta quizá posiblemente con estudios genéticos del tumor, podrían identificarse estos supuestos tumores indolentes, y evitar en consecuencia una cirugía innecesaria para aquellos tumores considerados de “tan buen pronóstico”, en quienes la cirugía sería innecesaria<sup>72</sup>.

**- Conclusión:**

Como conclusión se puede decir que a pesar de que intuitivamente dada la alta mortalidad y agresividad clínica del cáncer de pulmón permitiría predecir resultados beneficiosos relacionados con un programa de detección, no se han podido demostrar los mismos beneficios en términos de supervivencia y por lo tanto las sociedades dedicadas al área no recomiendan este tipo de programas.

Sin embargo dado que en la práctica clínica no se puede diferenciar entre los tumores agresivos y los tumores “indolentes” deberán seguirse las recomendaciones ya analizadas en el punto anterior en las que se evaluó la conducta ante un nódulo pulmonar asintomático

Seguramente en un futuro cercano se podrá establecer mejor cual es la población de riesgo y concentrar los esfuerzos en la detección de tumores con alto potencial de malignidad y pronóstico reservado de ser librados a su evolución natural.

Sin poder sacar conclusiones categóricas dadas las característica de la población analizada, me parece interesante aportar el análisis de la serie al dividirla de manera muy simple entre pacientes sintomáticos y los pacientes en los que la cirugía fue la consecuencia de un hallazgo radiológico o tomográfico, o sea los nódulos incidentales.

Tabla N°: 18  
Supervivencia actuarial (Log-Rank Test) según síntomas

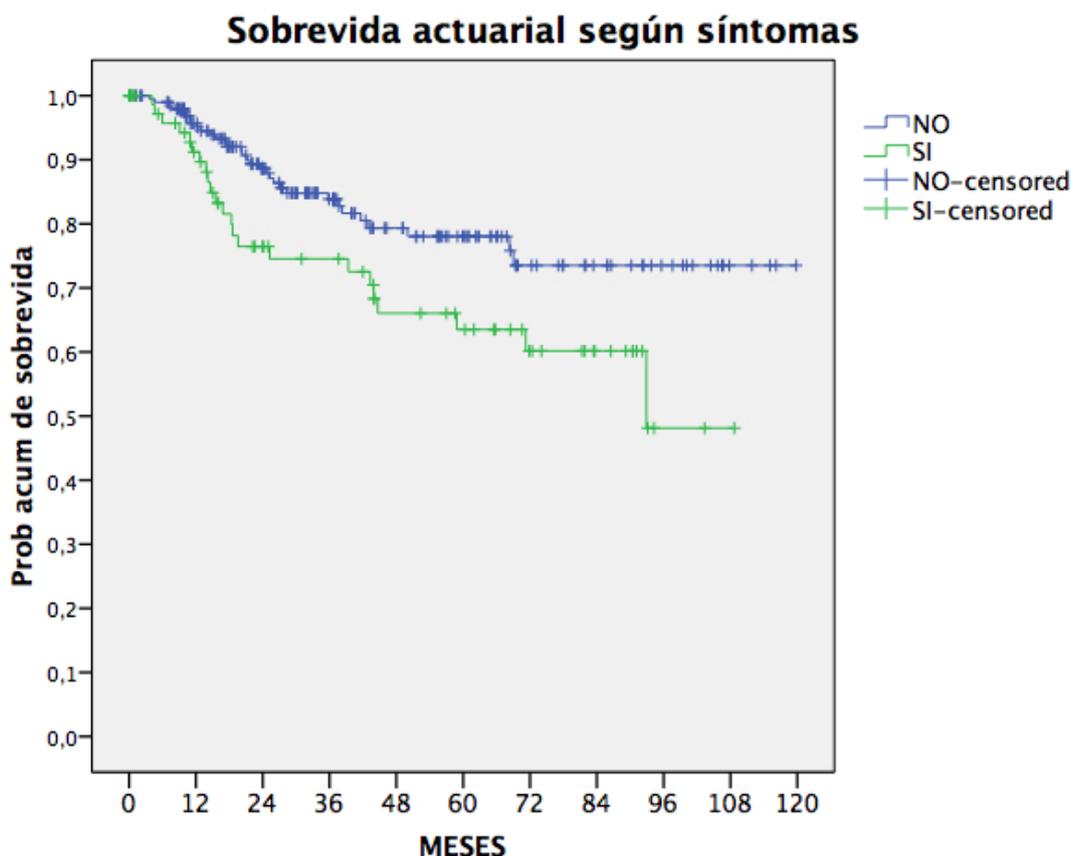
Sobrevida		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Síntomas	Pacientes					
No	200	95%	88%	83%	79%	78%
Si	77	91%	76%	74%	66%	63%

**Overall Comparisons**

Overall Comparisons				
	Chi-Square	df	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	5,373	1	,020	
Test of equality of survival distributions for the different levels of SINT.				

Test of equality of survival distributions for the different levels of SINT.

Figura 3: Supervivencia actuarial según síntomas



Análisis de supervivencia entre pacientes sintomáticos y asintomáticos

## DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN INICIAL

Ante la sospecha diagnóstica de cáncer de pulmón, el diagnóstico y la estadificación son dos procesos que habitualmente se relacionan de manera simultánea.

De acuerdo a la forma de presentación junto con una correcta evaluación clínica inicial se puede estimar con cierta certeza la extensión de la enfermedad. Cuando la enfermedad desde su inicio se encuentra avanzada, con claros signos de compromiso sistémico, debe utilizarse el método más sencillo y más accesible de confirmación cito o histológica y analizar en forma multidisciplinaria la utilidad de un tratamiento activo versus la derivación a cuidados paliativos o medidas de soporte. Es bueno decir que esta derivación no debe dilatarse en absoluto y tomada la decisión de abandonar todo intento terapéutico el cuidado de la calidad de vida debería ser una prioridad.

Estudios radiológicos dirigidos, acompañados de estudios invasivos destinados a obtener tejido, pueden ser realizados para lograr el diagnóstico y determinar el estadio clínico de la enfermedad. Muchos de los estudios (radiografía, TAC, Broncoscopio, Mediastinoscopia, EBUS) cumplen con ambas finalidades, diagnóstica y definitiva del estadio tumoral.

La evaluación inicial desde el mismo momento del interrogatorio en la primera consulta consiste en realizar una evaluación del estado funcional (ver más adelante), y al mismo tiempo detectar signos claros de enfermedad avanzada.

Se puede decir que los pasos para llegar al diagnóstico incluyen:

- ❖ el diagnóstico de sospecha,
- ❖ el diagnóstico de certeza o confirmación anatomopatológico,
- ❖ diagnóstico de estadio,
- ❖ de operabilidad
- ❖ y de reseccabilidad.

Como se desarrolló en Presentación clínica, a grandes rasgos dos son los escenarios posibles en que se pueden presentar un paciente con cáncer de pulmón: paciente sintomático o asintomático.

En el primer caso, el del paciente sintomático se deben ponderar los síntomas y estar atentos a las manifestaciones locales, a distancia y la situación especial de las formas de presentación paraneoplásicas. El paso siguiente más común es la solicitud de un par radiológico, frente y perfil; es bueno aclarar que hasta un 30% de las anomalías torácicas son solamente visibles en el perfil y por lo tanto este no debe ser obviado. Cuando la situación no es aclarada por la radiografía sigue una tomografía computada, la cual si es dirigida a definir imágenes ya conocidas como patológicas en la radiografía de tórax, debe ser realizada con y sin contraste endovenoso, y en los lugares habitados y con experiencia en la evaluación dinámica, utilizar desde el inicio esta técnica de realce; con el agregado de ventanas adecuadas que permitan evaluar el parénquima pulmonar como así también las estructuras mediastínicas.

Por lo general y es de buena práctica que el estudio tomográfico incluya cortes que abarcan el abdomen superior, con lo cual se explora desde el inicio un probable compromiso del hígado y de las glándulas suprarrenales.

En este punto y una vez establecido el diagnóstico de sospecha radiológica, la situación se asimila al segundo escenario, o sea el del paciente asintomático, que llega a la consulta producto de un hallazgo radiológico o tomográfico

## EVALUACION INICIAL

### ♣ **Historia clínica y Examen físico:**

Una completa y meticulosa historia clínica junto a un detallado examen físico siguen teniendo absoluta validez y debe ser el método básico de evaluación inicial y por lo que no debe obviarse en ningún caso.

- El objetivo es identificar síntomas y hallazgos físicos que permitan conocer el estado general de salud,
- identificar co- morbilidades,
- así como también datos físicos sugestivos de enfermedad localmente avanzada,
- compromiso metastático regional, o a distancia (directos),
- como también identificar la rara presentación en la forma de síndromes paraneoplásicos.

La capacidad del paciente para tolerar los distintos tratamientos tiene impacto en la toma de decisiones, ya que influye en las opciones terapéuticas, y en el curso y pronóstico de la enfermedad.

Ross y col correlacionaron la simple pérdida de peso, que se observó en más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón y esto fue un factor de riesgo y predictivo de mal pronóstico en términos de supervivencia e intolerancia al tratamiento<sup>73</sup>.

Por su parte Colinet y col de la Universidad de Montpellier, Francia, diseñaron un score de co- morbilidad simplificado, en el cual la edad, estado general (Performance status), tabaquismo, co- morbilidades respiratorias, cardiovasculares y alcoholismo. El score se correlacionó positivamente con el pronóstico de la enfermedad<sup>74</sup>. Los signos y síntomas que habitualmente acompañan a la presentación clínica del cáncer de pulmón, como tos, hemoptisis, neumonía, son inespecíficos, sin embargo como se vio más arriba alguno de ellos son indicativos de compromiso local.

La signo- sintomatología sistémica como pérdida de peso, anorexia, astenia, fiebre o depresión nerviosa suelen ser indicadores de enfermedad diseminada y extendida y deben ser evaluados a priori como enfermedad avanzada, no obstante hallazgos radiológicos contrastantes.

Me refiero entre otros a:

- Disnea de rápida aparición o rápida progresión puede ser la primera manifestación de derrame pleural (a partir de la nueva Estadificación: estadio M1),
- dolor esquelético bien localizado, continuo y severo, puede indicar metástasis ósea,
- compromiso de SNC.
- tiene particular interés el cambio de la voz
- Búsqueda e identificación de compromiso ganglionar especialmente la palpación de hueco supraclavicular (N3).

Medidas todas ellas muy sencillas y de mucho rédito diagnóstico y pronóstico, lo que a su vez conlleva una considerable reducción de gastos innecesarios.

### ♣ **Estado funcional:**

Los tres aspectos determinantes en el manejo inicial del de cáncer de pulmón son:

- la búsqueda y confirmación del tipo celular involucrado (Microcítico vs no microcítico),
- el estadio de la enfermedad,
- y el estado funcional del paciente.

Comenzaré por el último punto. Remito nuevamente al lector al Relato Oficial de la Sociedad Argentina de Cirugía del año 2003<sup>2</sup>, de donde extraigo los siguientes conceptos que trataré de resumir.

El Doctor Vasallo desmenuza la experiencia publicada por Feinstein y Wells en el año 1990<sup>75</sup>, quienes sobre una población de 1266 pacientes evaluaron el impacto de una estadificación “funcional”. Para esto tomaron en cuenta tres factores pronósticos:

- a- síntomas asociados al cáncer pulmonar,
- b- severidad de los síntomas y
- c- existencia y severidad de estados co-mórbidos.

Existe una clara correlación entre la severidad clínica de los síntomas y la supervivencia. Como se vio más arriba esta fue también la conclusión a la que arribamos en el análisis de nuestra serie.

La dificultad radicó en la escasa difusión que ha tenido este ingenioso enfoque.

Quizá sea más sencillo o al menos está más difundido, para evaluar el estado funcional de un paciente concreto, la utilización de las dos escalas más difundidas a nivel internacional:

- la escala funcional de Karnofsky: descrita en el año 1949 por en forma conjunta por Dr David A. Karnofsky y Dr Joseph H. Burchenal<sup>76</sup>
- la escala de Zubrod, así llamado por C Gordon Zubrod, ex director del Nacional Cancer Institute (USA), íntimamente involucrado con el desarrollo de la quimioterapia en el cáncer, en especial

con la introducción y utilización de los componentes basados en platino. La escala es también conocida como ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)<sup>77</sup>

◆ Escala de Estado funcional (Performance Status o PS) de Karnofsky:

- 100: Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
- 90: Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
- 80: Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
- 70: Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
- 60: Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
- 50: Requiere gran atención, incluso de tipo médico. En cama menos del 50% del día.
- 40: Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. En cama más del 50% del día.
- 30: Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
- 20: En cama por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
- 10: Moribundo.
- 0: Fallecido.

◆ ECOG Performance Status (PS)

- **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- **ECOG 1:** El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.
- **ECOG 3:** El paciente necesita estar en cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- **ECOG 4:** El paciente permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- **ECOG 5:** El paciente está moribundo o morirá en horas.

♣ **Estudios de Laboratorio:**

Todos los pacientes en quienes se sospecha un cáncer de pulmón y por esta comienzan una evaluación inicial deberían ser sometidos a análisis de laboratorio que incluyan: hemograma, ionograma plasmático, evaluación de la función hepática, proteinograma, evaluación de la función renal y estudio del calcio<sup>78</sup>.

El objetivo además de conocer el funcionamiento general del organismo afectado, permite identificar anomalías adjudicables a enfermedad avanzada o metastásica y debería permitir una pronta investigación del compromiso sugerido.

- Las anomalías de la función hepática podrían ser debidas a compromiso metastático, lo que es fácilmente evaluado o descartado con una ecografía o la tomografía con contraste

- La hipercalcemia si bien es poco común suele estar relacionada con enfermedad avanzada y debe ser considerado un signo de alerta, que deberá ser confirmado por un centellograma óseo o en caso de contar con un PET
- La elevación de la fosfatasa alcalina guarda relación tanto con trastornos hepáticos como óseos.
- Otras alteraciones más inespecíficas como el aumento de la velocidad de sedimentación globular (Eritrosedimentación) o Anemia no deben ser minimizados.

## ♣ Marcadores tumorales

Distintas sustancias moleculares y biológicas se han tratado de asociar con diferentes tipos celulares en el cáncer de pulmón y han sido estudiados como detectores más sensibles ya sea de la presencia de enfermedad o bien de su curso evolutivo<sup>79</sup>. Desgraciadamente hasta el momento ninguno parece tener la suficiente sensibilidad o mostrado suficiente especificidad como para ser agregado a los estudios habituales, tanto en la detección temprana como tampoco en la evaluación inicial. Por lo tanto hasta la actualidad ninguno de los marcadores conocidos es recomendado en el screening, estadificación o en el seguimiento de la enfermedad

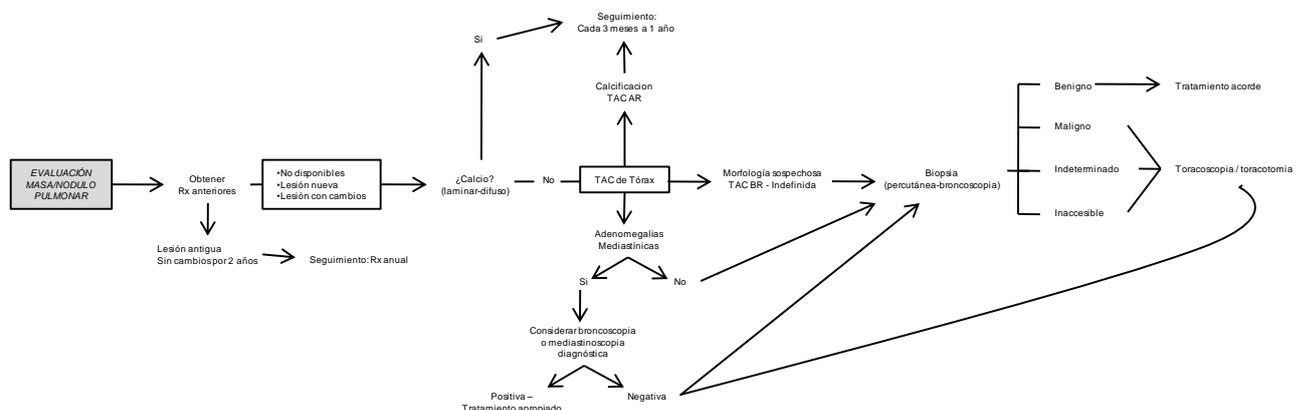
En el paciente en el que se evalúan los hallazgos radiológicos, el algoritmo propuesto por M Maddaus y R Ginsberg<sup>48</sup>, puede ser un modo sencillo inicial de encuadrar el problema.

Ante una masa o un nódulo pulmonar, en parte también aplicable, aunque con ciertas modificaciones a otras formas de presentación, se debe insistir en la búsqueda de estudios previos que permitan conocer la evolución de la lesión. Si la lesión ya estuviera en radiografías previas y presentara una estabilidad de dos años, solamente está indicado el seguimiento con una radiografía, repetida anualmente.

Si la lesión no estaba presente o bien es una nueva lesión, o no hubiere estudio previo disponible se buscarán signos de benignidad, específicamente calcificaciones en la radiografía. En este caso también se hará seguimiento radiológico que puede variar de acuerdo a las condiciones propias del paciente entre 3 y 12 meses de frecuencia; como se vio en las recomendaciones para la evaluación del nódulo pulmonar solitario.

Se puede ver la figura siguiente el algoritmo mencionado más arriba que puede ser útil para la práctica clínica:

Figura 4: Algoritmo en la Evaluación inicial



Acerca de la evaluación del nódulo pulmonar el punto ya fue extensamente desarrollado en apartados anteriores, solo agregaré que una vez evaluado el posible estado del compromiso ganglionar, lo que se verá en Estadificación, la mejor estrategia es la biopsia escisional del nódulo preferentemente por vía videotoracoscópica<sup>61,80</sup>.

R: en pacientes que tienen un nódulo pulmonar en el tercio periférico y la cirugía ha sido indicada, se recomienda la biopsia toracoscópica a través de una resección en cuña para obtener diagnóstico. En el caso que en la biopsia por congelación se alcance el diagnóstico de cáncer se debe agregar en el mismo acto quirúrgico una resección anatómica junto a una correcta evaluación de los ganglios mediastínicos de acuerdo a las guías elaboradas a tal fin, lo que se verá más adelante<sup>61</sup>.

### ♣ **Diagnóstico anatómo- patológico:**

Como se verá en la sección destinada a la Estadificación la toma de material para confirmación patológica debe contestar cuál es el diagnóstico de la lesión en cuestión, pero al mismo tiempo cual es el estadio, no asumiendo compromiso metastático ya sea a distancia o de los ganglios mediastínicos solamente a través de las imágenes, sino a través del apoyo concreto y objetivo de la patología.

El diagnóstico anatomopatológico debe ser hecho siguiendo las recomendaciones y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO), ya sea de una biopsia o de una punción aspiración con aguja.

El uso de la Citología de Espujo si bien es un método sencillo, es poco útil como método sistemático para la detección temprana de cáncer de pulmón. Por otra parte con el desarrollo de la broncoscopia y la punción percutánea, el estudio seriado de espujo ha perdido vigencia, y no debe olvidarse que se han descrito entre un 1 y un 3% de resultados falso positivos, en especial en fumadores severos, donde la diferenciación entre metaplasia y atipia no siempre es sencilla.

El rédito diagnóstico depende de varios factores: la cantidad de producción de espujo, la localización del tumor, 77% de los tumores centrales versus 46% de los de localización periférica, el tamaño del mismo, el tipo histológico y por último un factor no menor, la habilidad y experiencia del cito- patólogo. El rédito más bajo es para aquellos tumores periféricos, menores a 3 cm con una posibilidad diagnóstica de tan solo el 20%.

La punción aspiración con aguja fina es un excelente método para obtener material citológico o incluso histológico, utilizando aguja de corte, para identificar malignidad.

La fibrobroncoscopia permite la exploración macroscópica del árbol respiratorio, lo cual conserva gran valor para la toma de decisión en el acto quirúrgico, por lo tanto a pesar de que existen algunas recomendaciones en contrario, especialmente con respecto a la utilidad diagnóstica en nódulos periféricos, repito continúa teniendo valor para el cirujano y no debe obviarse su uso en la evaluación preoperatorio. La recolección del material es muy importante para lograr un diagnóstico correcto. Existen diferentes abordaje pero está admitido que el lavado, cepillado y la biopsia bronquial en caso de visualización directa de anomalías de la vía aérea o bien la biopsia transbronquial, preferentemente guiada a través de fluoroscopia, deben formar parte de la evaluación inicial de las mencionadas imágenes patológicas en las que se sospecha un cáncer de pulmón

Por último como se mencionó más arriba, los análisis de mutación del receptor de membrana EGFR, pueden ser realizados, de contar con esta posibilidad, en especial en aquellos casos en los que el uso de los inhibidores de la Tirosin kinasa sean considerados como una terapéutica, a tener en cuenta<sup>81</sup>.

## ESTADIFICACIÓN

La determinación del estadio del cáncer de pulmón es de una importancia crítica para planificar las estrategias de tratamiento, definir el pronóstico de los sub-grupos y comparar los datos en las publicaciones y estudios de investigación clínica. Proporciona un lenguaje común entre los profesionales que asisten a los pacientes con cáncer de pulmón. El proceso de clasificación debe ser exacto y reproducible.

Desde 1974, cuando el sistema TNM fue aplicado por primera vez para la estadificación del Cáncer de Pulmón, hasta el 2002, las revisiones del Sistema Internacional de Estadificación fueron sucesivamente propuestas con éxito por Clifton Mountain, basados en una serie acumulativa de pacientes tratados quirúrgicamente, en forma mayoritaria en un solo centro de los Estados Unidos<sup>82,83,84</sup>.

En las últimas dos décadas el sistema de clasificación TNM para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, ha sufrido cambios significativos con el objetivo de minimizar la variabilidad del pronóstico dentro de los grupos y correlacionar las diferentes estrategias terapéuticas entre distintos grupos.

### **Nueva clasificación TNM del cáncer de Pulmón:**

En 2009 la Union Internationale Contre le Cancer y el American Joint Committee on Cancer publicaron la séptima edición de la clasificación TNM de los tumores malignos, que entró en vigor el año 2010<sup>85,86</sup>. Ramón Rami-Porta, ha descrito la metodología utilizada y los principales cambios propuestos por la nueva clasificación<sup>87</sup>.

La propuesta de la nueva clasificación se ha basado en un trabajo realizado por el Comité Internacional de Estadificación (CIE) de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Creado en 1998 con la finalidad de subsanar las limitaciones de la sexta edición de la clasificación. El CIE elaboró un formulario de obtención de datos para el registro retrospectivo de información de pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico entre 1990 y 2000, con el objetivo de validar y refinar la clasificación. Paralelamente, identificó y propuso a los propietarios y gestores de bases de datos de diferentes países, la cesión de sus datos a la base de datos internacional de la IASLC. Desde comienzos de 2002 a mediados de 2005, la base de datos internacional recibió información sobre 100.869 pacientes, procedentes de 20 países y de 45 bases de datos diferentes, entre las que se incluían ensayos clínicos, registros hospitalarios, registros multicéntricos y series quirúrgicas, entre otras. De esta serie, quedaron 81.495 útiles para el análisis: 68.463 con carcinoma no microcítico y 13.032 con carcinoma microcítico. A poco más de la mitad de los pacientes se les había realizado una intervención quirúrgica en combinación o no con otros tratamientos<sup>88</sup>. Cancer Research and Biostatistics (CRAB) se encargó de la gestión y el análisis de los datos<sup>89</sup>.

En referencia al componente T de la clasificación, el CIE sólo pudo estudiar con detalle el tamaño tumoral, el/los nódulo/s acompañante/s tanto en el mismo lóbulo del tumor primario como en otros lóbulos homolaterales al del tumor y la diseminación pleural (derrame pleural maligno y presencia de nódulos pleurales). Para el estudio del tamaño tumoral se utilizó la población de pacientes con tumores T1 y T2N0M0 patológicos, completamente resecaos y que no hubieran recibido tratamiento de inducción previo. Para determinar los puntos de corte del tamaño tumoral, se utilizaron aquellos de mayor relevancia. En la población de pacientes con tumores T1N0M0 patológicos, el estadístico mayor o sea el mejor punto de discriminación, se situó en los 2 cm. En la población de pacientes con tumores T2N0M0 patológicos, los dos estadísticos mayores se situaron en 7 y 5 cm. Estos 3 puntos de corte, añadidos al límite de 3 cm que divide a los T1 de los T2, generaron 5 grupos de tumores, de acuerdo al tamaño, con supervivencia significativamente diferente y peor a medida que aumenta el tamaño tumoral:

- igual o menor que 2 cm;
- mayor de 2 y menor o igual que 3 cm;

- mayor de 3 cm y menor o igual a 5 cm;
- mayor de 5 cm y menor o igual a 7 cm,
- y mayor de 7 cm.

Estos tamaños tumorales se analizaron en la población con tumores T1 y T2N0M0 clínicos, y también resultaron en grupos de pronóstico significativamente diferente. Los hallazgos mencionados motivaron la subclasificación de los tumores en T1 y T2 y la reclasificación de los T2 de mayor tamaño, cuya supervivencia fue similar a la de los T3<sup>90</sup>

En los otros descriptores, al comparar la supervivencia de los pacientes con tumores T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario con la de los que tenían tumores T3 y T4 por otros motivos, se observó que su supervivencia era más parecida a la de los T3 y, por lo tanto, se recomendó su reclasificación. Lo mismo sucedió al estudiar la supervivencia de los pacientes con tumores M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente, de aquel del tumor primario y compararla con la de los pacientes con tumores T4 y M1 distantes. Su supervivencia era más parecida a la de aquéllos con tumores T4, y esto motivó también que se recomendara su reclasificación. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con derrame pleural maligno o nódulos pleurales fue similar a la de los que tenían metástasis y, por lo tanto, se reclasificaron como M1

Tabla N°19: Modificaciones en la séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón<sup>90</sup>

Componente de la clasificación	Novedades introducidas
T	T1 se subclasifica en:
	T1a: tumor $\leq 2$ cm
	T1b: tumor $> 2$ cm $\leq 3$ cm
	T2 se subclasifica en:
	T2a: tumor $> 3$ cm $\leq 5$ cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero $\leq 5$ cm)
	T2b: tumor $> 5$ cm $\leq 7$ cm
	T2 $> 7$ cm se reclasifica como T3
	T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3
	M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario se reclasifica como T4
	T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a
N	Sin cambios
M	M1 se subclasifica en:
	M1a: nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno
	M1b: metástasis distantes

El análisis del componente N no originó ningún cambio, pero validó la clasificación actual, porque confirmó el impacto adverso pronóstico del incremento del factor N, tanto en la población total como en la tratada quirúrgicamente que disponía de clasificación N clínica y patológica. Al comparar la supervivencia de los pacientes atendiendo a las estaciones ganglionares afectadas, no se encontró ninguna con una supervivencia significativamente diferente, aunque se objetivó una tendencia a peor pronóstico si la estación afectada era la subcarínica. Al no haberse encontrado diferencias pronósticas entre las estaciones, el CIE propuso la agrupación de estaciones ganglionares en zonas con la finalidad de facilitar la descripción de la afectación ganglionar y estudiarlas de forma prospectiva.

Un análisis más detallado en un grupo de pacientes procedentes en su mayoría de Asia y Australia evidenció la importancia pronóstica del número de zonas afectadas, así como la posibilidad de modificar la clasificación N de acuerdo con estos hallazgos. Según el número de zonas afectadas pueden establecerse 3 grupos pronósticos:

- afectación de una sola zona N1;
- afectación N1 múltiple o N2 de una sola zona,
- y afectación de N2 múltiple.

Estos hallazgos no pudieron validarse por regiones geográficas ni por tipo de bases de datos, y tampoco por las distintas categorías del componente T, por lo que no pudieron recomendarse como cambios para la nueva clasificación. Esto no implica que carezcan de importancia clínica, pues ayudan a perfilar mejor el pronóstico de un tumor y pueden ser relevantes en el planteamiento terapéutico<sup>91</sup>

Tabla N°20: Zonas ganglionares propuestas y estaciones que abarcan

Zona	Estaciones ganglionares
Zona superior	Mediastínica más alta
	Paratraqueal superior
	Prevascular y retrotraqueal
	Paratraqueal inferior
Zona aortopulmonar	Subaórtica (ventana aortopulmonar)
	Paraaórtica (aorta ascendente o nervio frénico)
Zona subcarínica	Subcarínica
Zona inferior	Paraesofágica
	Ligamento pulmonar
Zona hilar	Hiliar
	Interlobular
Zona periférica	Lobular
	Segmentaria
	Subsegmentaria

El componente M se analizó comparando las supervivencias de los pacientes con nódulo/s adicional/es en un lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario, aquellos con diseminación pleural, los que tenían nódulos contralaterales y, finalmente, aquellos con metástasis extratorácicas.

Ya se vio en el análisis del componente T que el primer grupo de tumores tenía un pronóstico similar al de los tumores T4, y por lo tanto, así se reclasificaron. También se vio que los pacientes con diseminación pleural y nódulos pulmonares contralaterales tenían un pronóstico significativamente mejor que aquéllos con metástasis distantes, lo que motivó la subclasificación de M1<sup>92</sup>

Los cambios recomendados para esta nueva edición de la clasificación del cáncer de pulmón se basaron en diferencias de supervivencia, se sometieron a un intenso proceso de validación tanto interna como externa<sup>93</sup> y motivaron cambios en las posiciones relativas de los diferentes subgrupos de TNM dentro de los estadios<sup>94</sup>. Así, los tumores T2bN0M0 pasan del estadio IB al IIA; los T2aN1M0, del estadio IIB al IIA, y los T4N0-N1M0, del estadio IIB al IIIA. En comparación con la sexta edición de la clasificación, los cambios en los componentes T y M y en los estadios de la séptima edición ofrecen una mejor

discriminación pronóstica. Los cambios recomendados son aplicables tanto al carcinoma no microcítico como al microcítico. Para este último, se recomienda el uso de la clasificación TNM en lugar de la dicotómica (enfermedad limitada y enfermedad extendida) y la estratificación por estadios para ser aplicado en futuros ensayos clínicos<sup>95</sup>. Aunque con las limitaciones propias de las diferencias de su historia natural, la clasificación TNM, estudiada en 520 casos de la base de datos de la IASLC, también es aplicable a los tumores carcinoides y su uso se recomendará por primera vez para estos tumores en la séptima edición de la clasificación<sup>96</sup>

Desde la publicación de los trabajos aquí comentados, diversos grupos independientes han aplicado los cambios propuestos a sus series de pacientes y los han validado con sus propios datos o con datos de registros multicéntricos. Zell y colaboradores<sup>97</sup> han observado que los cambios propuestos suponen una mejora en la clasificación del carcinoma bronquioloalveolar avanzado en comparación con la clasificación actual. Oliaro et al<sup>98</sup>, al analizar su serie de pacientes con nódulos adicionales, han comprobado su mejor pronóstico en relación con su clasificación actual. A la misma conclusión han llegado Lee et al<sup>99</sup>, al observar que los nódulos adicionales en el mismo lóbulo y en lóbulo homolateral diferente tienen un pronóstico T3 y T4, respectivamente. Ambos estudios respaldan la reclasificación propuesta por la IASLC. El grupo de Lee<sup>100</sup> también ha validado las diferencias pronósticas de los 3 grupos de afectación ganglionar encontrados en el estudio de la IASLC, reforzando así la relevancia pronóstica de la carga tumoral ganglionar. Por último, Ruffini y col<sup>101</sup> han validado tanto los cambios propuestos para el componente T como las diferencias pronósticas de los 3 grupos de afectación ganglionar; y Filosso y col<sup>102</sup>, el mejor pronóstico con respecto a su actual clasificación de los tumores T4 por nódulos adicionales en el mismo lóbulo.

La tabla 21 compara los cambios en la clasificación entre la sexta y la séptima edición.

La séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón es la primera basada en datos internacionales de pacientes tratados de forma diversa; pondera el tamaño tumoral; reconcilia la clasificación de los tumores con nódulos adicionales con su pronóstico real; y adapta la clasificación de la diseminación pleural a su pronóstico y a la práctica clínica habitual, que ya contemplaba estos casos como diseminados. La reubicación de algunos TNM en estadios diferentes de los que hasta ahora ocupaban hará plantear nuevos ensayos clínicos sobre tratamiento adyuvante y, hasta que haya nuevas evidencias, obligará a ejercitar el juicio clínico a la hora de indicar este tratamiento en pacientes con tumores para los que, hasta el momento, no había indicación, pero que ahora sabemos presentan peor pronóstico del adjudicado por la sexta edición de la clasificación. Esta séptima edición tiene sus limitaciones: la mayoría de los descriptores de los tumores T2, T3 y T4 no ha podido validarse por falta de datos, desacuerdo entre la clasificación clínica y patológica o falta de validación, pero, aun con estas limitaciones, discrimina mejor los grupos pronósticos. La nueva clasificación no es perfecta ni definitiva, pero es la que manejaremos hasta que la siguiente edición sea realidad en 2016. Esta nueva edición será objeto de informe según los resultados del proyecto de estadificación prospectivo de la IASLC que se iniciará en 2009 e intentará completar lo que el proyecto retrospectivo no ha podido realizar.

Tabla 21: Estadíos TNM del Cáncer de Pulmón: comparación entre la 6ª y 7ª Edición.

T y M		N0	N1	N2	N3
6ª Edición TNM	7ª Edición TNM	Estadio	Estadio	Estadio	Estadio
T1 (<=2cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (<2 - 3cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (<=5cm)	T2a	IB	IIA (IB)	IIIA	IIIB
T2 (<5 - 7cm)	T2b	IIA (IB)	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB (IB)	IIIA (IB)	IIIA	IIIB
T3 invasión		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 Nódulo mismo lóbulo		IIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB
T4 Extensión		IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIB	IIIB
M1 Lóbulo ipsilateral	T4	IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
T4 Pleuritis neoplásica	M1a	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)
M1 Pulmón contralateral		IV	IV	IV	IV
M1 Distancia	M1b	IV	IV	IV	IV

- Entre paréntesis se encuentra el estadio previo a las actuales modificaciones.
- Resaltados en color los cambios de clasificación

### Metodología de estadificación:

El proceso de estadificación comprende la evaluación del tumor en sí –localización, tamaño y eventual invasión de estructuras adyacentes–, de las estaciones linfáticas regionales y de los órganos y tejidos extratorácicos.

La metodología con la que debe llevarse a cabo la estadificación es, sin embargo, objeto de continua controversia. Además, debido al progreso en los conocimientos, al desarrollo de nuevas herramientas pronósticas y al perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, la metodología de estadificación está en permanente evolución.

En la estadificación hay que considerar el momento clínico en el que se efectúa. La estadificación llevada a cabo antes del tratamiento es la estadificación clínica –cTNM– y puede incluir métodos quirúrgicos, como la exploración quirúrgica del mediastino o la toracoscopia. Esta estadificación es crucial para seleccionar el tratamiento. Cuando a la clasificación clínica se le añaden los hallazgos quirúrgicos y el estudio anatomopatológico de las piezas resecaadas, pasa a ser estadificación patológica –pTNM–, cuyo máximo interés es la estimación pronóstica. Es de esperar que, en un futuro próximo, la estadificación anatómica se enriquezca con el análisis de factores biológico-moleculares que, indudablemente, mejorarán la toma de decisiones terapéuticas, así como su valor pronóstico.

## **Estadificación intratorácica**

### **Estadificación no invasiva**

La historia y exploración clínica pueden orientar acerca de la afectación de las estructuras intratorácicas. Los tumores de localización central suelen ocasionar un dolor vago, mal definido, frecuentemente referido a la región retroesternal.

El dolor de características pleuríticas o parietal, los síntomas neurológicos característicos de la afectación del plexo braquial y de la cadena simpática, la disfonía por parálisis recurrencial, la presencia de un síndrome de vena cava superior, la disfagia y la semiología del taponamiento cardiaco harán sospechar la invasión o la compresión de estas estructuras directamente por el tumor, o por afectación ganglionar. La existencia de adenomegalias supraclaviculares, cervicales o axilares sugerirá su afectación.

La radiografía postero-anterior y lateral de tórax es la técnica de imagen con la que normalmente se detecta el cáncer de pulmón. Aunque puede ocasionalmente ser la única técnica de imagen necesaria para la estadificación (por ejemplo, ante el hallazgo de metástasis óseas, masas adenopáticas masivas contralaterales o derrame pleural), es la TAC de tórax la técnica inicial de elección universalmente aceptada para este cometido<sup>103</sup>

### **La tomografía computada para la estadificación intratorácica:**

La TAC de tórax es la modalidad de estudio de diagnóstico por imágenes más ampliamente utilizado para la estadificación del cáncer de pulmón.

La TAC de tórax es útil en la evaluación del factor T. Permitirá medir con cierta precisión el tamaño del tumor, complementar los hallazgos broncoscópicos de estadificación respecto a la vía aérea, así como la presencia y magnitud de atelectasias y de derrame pleural. La invasión de la pleura visceral –T2– es un factor de mal pronóstico, difícil de evaluar con la TAC; no obstante, la TAC helicoidal con reconstrucción tridimensional puede ser útil a este respecto. Si bien el sistema internacional de estadificación no hace referencia concreta al compromiso cisural, su reconocimiento por pruebas de imagen, constituye una valiosa información en la planificación del tratamiento quirúrgico. Este hecho es especialmente interesante en pacientes con escasa reserva funcional respiratoria y cuando se planifica una resección transtoracoscópica. La rentabilidad de la TAC convencional en la evaluación de la afectación de la pared torácica –T3– es relativamente baja; sin embargo, la TAC helicoidal con cortes finos y reconstrucción en planos diferentes del axial y tridimensionales incrementa esta rentabilidad. A pesar de ello, sólo los signos de destrucción de arcos costales o cuerpos vertebrales adyacentes al tumor, junto a la existencia de una masa que afecte a los tejidos blandos parietales son signos inequívocos de afectación parietal. Los criterios más utilizados para sospechar afectación de la pared torácica son:

- engrosamiento pleural adyacente al tumor;
- b) contacto entre tumor y pared de más de 5 cm;
- c) ángulo obtuso entre el tumor y la superficie pleural;
- d) invasión o aumento de densidad de la grasa extrapleural adyacente;
- e) asimetría de los tejidos blandos contiguos;
- f) masa insinuada en la pared torácica.

En un estudio de Webb y col<sup>104</sup> la TAC fue capaz de precisar la invasión de pared torácica solo en el 62% de los casos. La TAC es capaz de poner de manifiesto la invasión franca de las estructuras mediastínicas –T4–. Así, es relativamente fácil determinar su invasión si el tumor engloba y estrecha la tráquea, el tronco de la arteria pulmonar o sus ramas intrapericárdicas, la cava, la aorta o el esófago. También es concluyente de infiltración la existencia de digitaciones irregulares que parten del tumor y que reemplazan el tejido graso mediastínico. No obstante, cuando no hay signos claros de infiltración, su rentabilidad es baja (sensibilidad inferior al 60%), sin que la TAC helicoidal la haya mejorado significativamente. Por tanto, la sospecha de infiltración parietal o mediastínica, basada exclusivamente

en los hallazgos de la TAC, no constituye un criterio de contraindicación para la exploración quirúrgica. La TAC puede poner de manifiesto la presencia de nódulos tumorales satélites en el mismo lóbulo –T3–, así como focos tumorales discontinuos en pleura visceral o parietal –T4–.

La afectación linfática mediastínica en el cáncer de pulmón, presente en el 30-44% de los pacientes en el momento del diagnóstico, es, junto a la presencia de metástasis a distancia, un factor pronóstico ominoso. Desde el punto de vista quirúrgico, supone la necesidad de tratamiento multimodal. Aunque la TAC es una buena herramienta para la detección de adenomegalias mediastínicas, no permite diferenciar entre benignidad y malignidad. Teniendo en cuenta una serie de criterios, entre los que se destaca el tamaño de los ganglios –generalmente, un diámetro en el eje corto  $\geq 1$  cm–, la sensibilidad y especificidad de la TAC en la estadificación mediastínica, con una mediana de la prevalencia de metástasis mediastínica del 28%, es del 51 y 86%, respectivamente<sup>105</sup>

Tal vez el hallazgo más relevante es que, según estos datos, aproximadamente el 40% de los pacientes considerados por criterios de TAC como N2 son realmente N0 y el 20% de los considerados por TAC como N0 son realmente N2. Dada esta baja rentabilidad, la estadificación del factor N no puede descansar sólo en los hallazgos de la TAC, por lo que a ningún paciente se le debe negar la posibilidad de cirugía por el simple hallazgo de adenomegalias mediastínicas en la TAC.

Una revisión sistemática de la bibliografía médica estudió la relación con respecto a la precisión de la exploración por TAC para la estadificación no invasiva del mediastino en pacientes con cáncer de pulmón<sup>105</sup>

En los 35 estudios publicados desde 1991 hasta junio de 2006, se identificaron 5111 pacientes evaluables. Casi todos los estudios especificaron que la exploración por TAC se realizó después de la administración endovenosa de material de contraste y que un resultado positivo se definió como la presencia de uno o más ganglios linfáticos que midieran más de 1 cm de diámetro en el eje corto. La sensibilidad y especificidad conjuntas de la exploración por TAC para identificar una metástasis mediastínica de ganglios linfáticos fue de 51% (intervalo de confianza [IC] 95%, 47–54%) y 86% (IC 95%, 84–88%), respectivamente. Estos resultados son similares a aquellos de un metanálisis amplio que dio cuenta de que la mediana de sensibilidad y especificidad de la exploración por TAC para identificar compromiso mediastínico fue de 61 y 79%, respectivamente<sup>106</sup>. Un metanálisis anterior informó que el promedio de sensibilidad y especificidad fue de 64 y 74%, respectivamente<sup>107</sup>

El 14% de las adenomegalias detectadas en la TAC correspondieron a patologías benignas, reforzando el concepto de la necesidad de confirmar cito- histológicamente la afectación neoplásica de los ganglios antes de excluir a pacientes de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo.

La TAC puede servir además como guía para elegir el método más apropiado para obtener muestras cito- histológicas ganglionares.

Existe controversia respecto a la indicación de un procedimiento de estadificación invasivo (ej: mediastinoscopia) cuando no existen evidencias de adenomegalias en la TAC. La incidencia de falsos negativos en pacientes con tumores periféricos y TAC normal es de aproximadamente el 10% y varía de acuerdo al tamaño tumoral.<sup>108</sup>

### **La resonancia nuclear magnética para la estadificación intratorácica:**

La resonancia magnética, a pesar de sus ventajas teóricas sobre la TAC –ausencia de radiaciones ionizantes, mayor resolución de contraste y buena definición de las estructuras vasculares sin necesidad de utilizar contraste, es una técnica de imagen secundaria en la estadificación del cáncer de pulmón y sólo ofrece ventajas en el estudio del tumor de vértice pulmonar y, tal vez, en la demostración de invasión vertebral y vascular.<sup>104</sup>

## **Tomografía por emisión de positrones en la estadificación del Cáncer de pulmón:**

Probablemente el avance más significativo de los últimos años en la estadificación de cáncer de pulmón es la incorporación de la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG). Este estudio aprovecha el aumento de la actividad biológica de las células neoplásicas, que implica un aumento de consumo de glucosa y mayor glicólisis que las células normales. El isótopo marcado (18-fluorodeoxiglucosa) análogo a la glucosa, tiene un metabolismo similar pero luego de la fosforilación no es metabolizado, acumulándose en la célula. Esto puede ser detectado por la cámara de PET. El criterio específico de captación anormal del radioisótopo es un valor de captación estándar mayor de 2,5 (SUV>2,5) o que la captación sea mayor a la de los tejidos circundantes del mediastino. Por ello la PET-FDG provee una información de actividad biológica, que se suma a la información anatómica de la TAC. La fusión de la información anatómica y metabólica de la PET-TAC realizada por equipos integrados es superior a la realizada por equipos separados.<sup>109</sup>

La explosión de la investigación acerca de la utilidad de la PET-TAC en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón puede ser dividido en tres categorías: evaluación del nódulo pulmonar, estadificación mediastinal y la búsqueda de enfermedad metastásica oculta.

### **PET-CT para estadificación mediastinal:**

En una revisión sistemática de la bibliografía médica sobre la precisión de la exploración PET-FDG para la estadificación de pacientes de cáncer de pulmón, se identificaron 44 estudios publicados entre 1994 y 2006, con 2.865 pacientes evaluables.<sup>105</sup> La mediana de prevalencia de metástasis mediastínicas fue de 29% (rango, 5–64%). Los cálculos conjuntos de sensibilidad y especificidad para identificar una metástasis mediastínica fueron de 74% (IC 95%, 69–79%) y 85% (IC 95%, 82–88%), respectivamente. Los coeficientes de probabilidad positivos y negativos correspondientes para la estadificación mediastínica mediante exploración por PET fueron de 4,9 y 0,3, respectivamente.

Si no existe prueba de enfermedad con metástasis a distancia en la exploración por TAC, la exploración PET-FDG complementa la estadificación por TAC del mediastino. La combinación de exploraciones por TAC y PET tiene mayor sensibilidad y especificidad que la exploración por TAC sola<sup>110</sup>. Numerosos estudios no aleatorizados de PET-FDG evaluaron los ganglios linfáticos del mediastino utilizando cirugía.

Múltiples estudios randomizados sobre la utilidad de la PET-TAC, fueron realizados en pacientes con Cáncer de pulmón previo a la cirugía. El estudio PLUS reportado por Van Tinteren y col. randomizó a los pacientes hacia evaluación convencional (es decir, mediastinoscopia o toracotomía con disección de los ganglios linfáticos mediastínicos como el tratamiento de referencia con fines de comparación) versus PET seguido de evaluación convencional<sup>111</sup>. El grupo que utilizó la PET detectó un mayor número de pacientes con compromiso mediastinal y metástasis a distancia, y en consecuencia más pacientes evitaron una toracotomía fútil. La reducción de toracotomías fútiles con la utilización de PET fue confirmada por el Trial Z0050 del American College of Surgeons<sup>112</sup>.

En un metanálisis realizado para evaluar el rendimiento de las pruebas de PET-FDG y de exploración por TAC, mostró que las medianas de sensibilidad y especificidad de las exploraciones por PET fueron de 100 y 78%, respectivamente, en los pacientes con ganglios linfáticos aumentados de tamaño<sup>106</sup>. La exploración por PET se considera muy exacta para identificar un compromiso ganglionar maligno cuando los ganglios linfáticos están agrandados. Sin embargo, la exploración por PET identificará de forma errónea una neoplasia maligna en aproximadamente un cuarto de los pacientes con ganglios que se agrandan por otras razones, generalmente como resultado de una inflamación o infección.<sup>113,114</sup>

Las medianas de sensibilidad y especificidad de las exploraciones por PET de pacientes con ganglios linfáticos mediastínicos de tamaño normal fueron de 82 y 93%, respectivamente.<sup>106</sup> Estos datos indican que casi 20% de pacientes con ganglios de tamaño normal, pero con compromiso maligno, tuvieron

hallazgos falso negativos en la exploración por PET. Para los pacientes con CPCNP clínicamente operable, la recomendación es una biopsia de los ganglios linfáticos mediastínicos que medían más de 1 cm en el eje más corto mediante exploración por la tomografía computarizada o que resultaron ser positivos en la exploración por PET-FDG. El resultado negativo de la exploración por PET-FDG no excluye biopsia de los ganglios linfáticos mediastínicos agrandados detectados radiográficamente.

El elevado valor predictivo negativo de la PET permite omitir la estadificación invasiva, en casos en los que, no se observan adenomegalias y la PET es negativa. Esta conducta debe excluir a los tumores centrales, con N1, carcinoma bronquioloalveolar, tumores con baja captación de 18-FDG y en ganglios menores de 16 mm que no captan en la PET.<sup>115,116,117</sup>

Recientemente surgieron evidencias de que el tipo histológico está involucrado en la incidencia de N2 insospechado. Lee y col reportaron que sobre 225 pacientes, en 16 se detectó N2 insospechado y en todos los casos se trató de adenocarcinoma<sup>118</sup>.

El papel exacto de la PET en la estadificación del cáncer de pulmón está aún por ser definido. Sin embargo, parece claro que la estadificación del mediastino por PET es superior a la que se obtiene por TAC, alcanzando, para una mediana de prevalencia de enfermedad mediastínica del 29%, una sensibilidad del 74% y una especificidad del 85%<sup>105</sup>. No obstante, la PET sigue siendo imperfecta para este fin. Está claro que un resultado positivo en la PET debe ser confirmado cito- histológicamente, y existen grandes controversias respecto a si un resultado negativo en la PET permite obviar la mediastinoscopia previa a la toracotomía, sobre todo si existen criterios de N2 o N1 por TAC, en tumores centrales y en adenocarcinomas<sup>119</sup>.

La PET también puede ser útil en la evaluación de un segundo nódulo pulmonar o de un derrame pleural acompañante<sup>105</sup>.

### **PET-CT para detección de metastasis a distancia:**

La utilización de la PET para estadificación extratorácica puede detectar enfermedad metastásica no reveladas por los estudios habituales en un 10 a 20% de los casos, excluyendo las metastasis en sistema nervioso central.<sup>120,121</sup>

En una serie de 350 pacientes, en los que se realizó PET-TAC para estadificación de cáncer de pulmón, en 110 (31%) se observaron lesiones extratorácicas, en 31 (9%) lesiones múltiples y en 72 (21%) lesiones solitarias. De ellas 37 (10%) metastasis únicas y 32 (9%) lesiones no vinculadas al cáncer de pulmón (6 (1,7%) segundos primitivos y 26 (7,4%) lesiones benignas<sup>122</sup> Las lesiones solitarias como hallazgo en una PET deben ser analizadas críticamente para optimizar la estadificación, habida cuenta de que la mitad de las mismas corresponden a lesiones benignas o segundos primitivos.

Numerosos estudios no aleatorizados y retrospectivos mostraron que la PET-FDG parece ofrecer ventajas diagnósticas sobre la imagenología convencional para estadificar la enfermedad metastásica a distancia; sin embargo, las exploraciones por PET-FDG estándares tienen limitaciones. Las exploraciones por PET-FDG pueden no detectar las metastasis óseas en los huesos largos de las extremidades inferiores. Debido a que el marcador metabólico utilizado en la PET-FDG se acumula en el cerebro y las vías urinarias, la PET-FDG no es confiable para localizar metastasis en estos sitios.<sup>123</sup>

Los análisis de decisión muestran que la PET-FDG puede reducir el costo global de la atención médica al identificar a los pacientes con exploraciones por TAC falsas negativas del mediastino o sitios de metastasis no detectados de otra manera.<sup>124,125,126</sup>

Los estudios concluyeron que el dinero ahorrado para obviar la mediastinoscopia en las lesiones mediastínicas positivas al PET-FDG no se justificaba debido al número inaceptablemente alto de

resultados falso positivos. En un estudio aleatorizado, se encontró que la adición de PET-FDG a la estadificación convencional se relacionó con un número significativamente menor de toracotomías.<sup>127</sup> En un segundo ensayo aleatorizado que evaluó el efecto de la PET en el manejo clínico, encontró que la PET proveyó información adicional en relación con el estadio correcto, pero no condujo a un número significativamente menor de toracotomías.<sup>128</sup>

Aunque los datos probatorios actuales son incongruentes, la PET puede mejorar los desenlaces del cáncer de pulmón en estadio temprano, al identificar a los pacientes que presentan evidencias de enfermedad metastásica, y que por lo tanto está más allá del alcance de la resección quirúrgica y que no es evidente mediante procedimientos de estadificación preoperatorios estándar.

### **Búsqueda no invasiva de metástasis a distancia**

Una minuciosa historia clínica, examen físico y análisis de laboratorio deben realizarse para la búsqueda de metástasis a distancia (Tabla 22)

El desafío consiste en determinar qué estudios son necesarios en pacientes asintomáticos. En este contexto es útil determinar el valor predictivo negativo (VPN) que determina la probabilidad de que un estudio sea negativo cuando los hallazgos clínicos también lo son. El alto VPN de los pacientes con cáncer de pulmón de reciente diagnóstico, determina que la utilidad de la TAC y el centellograma óseo en pacientes asintomáticos es bajo. Silvestri y col encontraron una alta correlación entre el VPN y subsecuentes hallazgos negativos en la TAC y centellograma óseo.<sup>103</sup>

Tabla N°22-Evaluación clínica extendida

<b>Evaluación clínica extendida que sugiere enfermedad metastásica en pacientes con cancer de pulmón</b>	
Síntomas que se obtienen del interrogatorio	
Constitucional	Pérdida de peso
Musculoesquelético	Dolor óseo focalizado. Dolor torácico
Neurológico	Cefaleas. Síncope. Convulsiones. Debilidad en extremidades. Cambio reciente del estado mental
Signos encontrados en examen físico	
	Adenomegalias >1cm
	Disfonía
	Síndrome de vena cava
	Dolor óseo
	Hepatomegalia
	Signos de foco neurológicos. Edema de papila
	Masa de partes blandas
Rutina de laboratorio	
	Hematocrito <40 en hombres
	Hematocrito <35 en mujeres
	Elevación de fosfatasa alcalina, gamaglutamil transferasa, TGO, calcemia

### **Consideraciones específicas:**

#### **Metástasis cerebrales:**

Se encuentran en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Si la evaluación clínica es extensiva el VPN fue de 0,94 en un metanálisis que abarcó 1784 pacientes.<sup>103</sup>

Si la evaluación extensiva es negativa la probabilidad de metástasis cerebrales es del 3%<sup>129</sup>

La RNM es más sensible que la TAC para detectar un mayor número de metástasis y lesiones más pequeñas, pero no hay estudios que demuestren que detecta un mayor número de pacientes con metástasis ni que mejora la supervivencia.<sup>130</sup>

La TAC es un método aceptable para la evaluación de metástasis cerebrales.

La recomendación es indicar una RNM o TAC si el paciente presenta síntomas en la evaluación extensiva, y en aquellos candidatos a cirugía con N2.

### **Metástasis óseas:**

Se observan en el 30% de las autopsias de pacientes con cáncer de pulmón. El centellograma óseo es un estudio sensible para detectar metástasis óseas pero no específico. El VPN de una evaluación clínica extensiva es de 0,90.<sup>103</sup>

El hallazgo de múltiples lesiones en el centellograma óseo no requiere evaluación ulterior, pero las lesiones únicas deben ser confirmadas cito- histológicamente.

La PET ha demostrado sensibilidad, especificidad, VPN y VPP superiores al 90%.<sup>131</sup>

### **Metástasis abdominales:**

Las metástasis hepáticas y suprarrenales son frecuentes en el cáncer de pulmón, por lo que se sugiere incluir estos órganos en la TAC de tórax inicial. Sin embargo el aumento del tamaño de la glándula suprarrenal, se observa en el 2 al 10% de la población y corresponde usualmente a adenomas.<sup>132</sup>

Silvestri y col, observaron que la probabilidad de que una glándula suprarrenal aumentada de tamaño sea metastásica en pacientes con evaluación clínica extensa es menor al 1%.<sup>133</sup>

La RNM (con contraste) y la PET son útiles para distinguir entre enfermedad metastásica y lesiones benignas. La evaluación de la PET para caracterizar lesiones suprarrenales ha mostrado una exactitud cercana al 100%.<sup>134</sup>

El 5 % de los pacientes con cáncer de pulmón presentan metástasis hepáticas. Sin embargo la mayoría de los hallazgos de la TAC, se trata de lesiones benignas por lo que estudios adicionales son necesarios para su caracterización, como ecografía en lesiones quísticas, TAC con contraste y fase arterial para hemangiomas. La evaluación clínica extensiva negativa tiene un VPN de 0,95.<sup>103</sup>

## **RECOMENDACIONES**

Sumario de recomendaciones para estadificación de lesiones extratorácicas:

- Los pacientes con evaluación clínica extensiva negativa no requieren estudios adicionales.
- Los pacientes con síntomas específicos de órgano o inespecíficos sugestivos de enfermedad metastásica, incluso si son dudosos, requieren estudios adicionales.
- Pacientes con N2 sospechado o conocido requieren estudios adicionales previos a una resección quirúrgica.
- La evaluación radiológica debe incluir TAC o RNM de cerebro y PET corporal total, o TAC de abdomen y centellograma óseo.

Finalmente describimos las recomendaciones del American College of Chest Physician para la estadificación no invasiva del cáncer de pulmón:<sup>103</sup>

1. En pacientes con un cáncer de pulmón conocido o sospechado que son candidatos para tratamiento, debe realizarse una TAC de tórax con contraste incluyendo el abdomen superior (hígado y glándulas suprarrenales).
2. En pacientes con discreto aumento de los ganglios mediastínicos en la TAC (> 1 cm en su eje menor) y que no tienen evidencia de enfermedad metastásica, se debe realizar una evaluación más detallada del mediastino previo al tratamiento definitivo del tumor primario.
3. El PET debe ser considerado para evaluar el mediastino y la estadificación extratorácica en pacientes con estadio clínico 1A del cáncer de pulmón que son considerados para tratamiento con intención curativa.
4. Los pacientes con cáncer de pulmón estadio IB-IIIB considerados para tratamiento con intención curativa deben realizar un PET (si está disponible) para la estadificación mediastínica y extratorácica.
5. En pacientes con un resultado anormal en el FDG-PET, se debe realizar una evaluación más precisa del mediastino con muestras de los ganglios linfáticos anormales previo a la resección quirúrgica del tumor primario.
6. En pacientes con cáncer de pulmón conocido o sospechado que son candidatos para tratamiento, no se debe realizar la RNM del tórax de rutina para estadificar el mediastino. La RNM puede ser útil en los pacientes con NSCLC cuando hay sospecha de invasión del sulcus superior o invasión del plexo braquial.
7. En pacientes con cáncer de pulmón conocido o sospechado, se debe realizar una detallada evaluación clínica.
8. Los pacientes con una evaluación clínica anormal deben hacer estudios por imágenes para la búsqueda de metástasis extratorácica. Síntomas en sitios específicos justifican la evaluación directa de ese sitio con el estudio más apropiado (ej. TAC/RNM de cerebro más PET de cuerpo entero o centellograma óseo y TAC de abdomen).
9. Se debe realizar el estudio rutinario por imágenes de metástasis extratorácica (ej. TAC/RNM de cerebro más PET de cuerpo entero o centellograma óseo y TAC de abdomen) en pacientes con estadio clínico de enfermedad IIIA y IIIB (aún si tienen una evaluación clínica negativa).
10. Los pacientes con estudios por imágenes compatibles con metástasis a distancia no deben ser excluidos de un tratamiento potencialmente curativo sin confirmación histológica o una certera evidencia clínica y radiológica de metástasis.

### **Estadificación invasiva intratorácica:**

El compromiso de los ganglios mediastínicos es el factor pronóstico más relevante en la evaluación de la resecabilidad del cáncer de pulmón. La conducta de realizar una estadificación invasiva en todos los pacientes es controversial. Existe consenso en que los ganglios mediastínicos mayores a 1 cm en su eje menor requieren una evaluación citohistológica por medio de procedimientos invasivos. McCloud y asociados encontraron que el 37% de los ganglios de 2 a 4 cm fueron benignos en la toracotomía.<sup>135</sup>

Por otro lado existen falsos positivos en la evaluación mediastínica por PET, por lo que se deben biopsiar siempre los ganglios hipercaptantes para evitar la sobre-estadificación. La TAC y la PET sirven de guía para la localización de las adenomegalias y para la selección del método más apropiado de biopsia.

Los cánceres de pulmón periféricos T1N0M0, con un mediastino negativo por TAC tienen poca probabilidad de compromiso mediastínico. La incidencia de N2 en esta circunstancia ha sido reportada entre el 5 y el 15%. Los carcinomas epidermoides tienen menor incidencia de afectación ganglionar. Si está indicada una mediastinoscopia o una PET es un tema de controversia. Una PET negativa en un T1N0M0 tiene una incidencia de falsos negativos del 5%.<sup>136,137</sup>

Otros predictores de afectación mediastínica pueden ser útiles en la decisión de realizar una estadificación invasiva. Para pacientes con T3 o adenocarcinomas centrales Daly y col reportaron una elevada incidencia de compromiso neoplásico de ganglios mediastínicos y un bajo valor predictivo de la TAC.<sup>138</sup> Publicaciones recientes hacen referencia a la incidencia de falsos negativos en la evaluación mediastínica por PET en pacientes con N1 y en tumores centrales, justificándose en estos casos una estadificación

invasiva. Aquellos pacientes con N2 pasibles de realizar neoadyuvancia deben tener una confirmación cito- histológica por medio de un procedimiento invasivo.

### **Punción transbronquial (PTB):**

La punción transbronquial ofrece la posibilidad de estadificar el mediastino en el momento de la realización de la broncoscopia diagnóstica. Su sensibilidad depende del tipo de aguja, tamaño y localización de las adenomegalias y de la histología. Schenck y col compararon el uso de agujas 19-gauge y 22-gauge en adenomegalias mayores de 1 cm y aumentaron la sensibilidad del 53 al 83% con la aguja de mayor diámetro<sup>139</sup>

En un estudio prospectivo Harrow y col, la sensibilidad de la PTB fue del 57% para ganglios mayores de 1 cm, con una especificidad del 99%. Los ganglios paratraqueales derechos y subcarínicos fueron los de mayor rédito diagnóstico por este método.<sup>140</sup>

Chin y col describen que no hay aumento del rédito diagnóstico luego de 7 aspiraciones. El rédito diagnóstico de 64% en ganglios subcarínicos y del 38% en los paratraqueales fue similar al de otras series<sup>141</sup>

En un meta-análisis de 17 series evaluando la PTB en cáncer de pulmón (1339 pacientes), la sensibilidad global fue del 78% (Rango de 17 a 100%). La incidencia de falsos negativos fue del 28%.<sup>108</sup>

La PTB fue originalmente descrita por Eduardo Schieppatti en el año 1949<sup>142</sup>, y la técnica actual descrita por Wang<sup>143</sup> y Dasgupta<sup>144</sup>, pero requiere especialistas con experiencia en broncoscopia.

La presencia de un citopatólogo durante el procedimiento aumenta la sensibilidad del 25 al 71% de acuerdo a la experiencia de Chin y col<sup>141</sup>.

### **Punción aspiración trans-torácica (PATT):**

Los ganglios mediastínicos pueden ser biopsiados por medio de punción transtorácica con aguja fina, guiada por TAC.<sup>143</sup> Si bien prácticamente todas las adenomegalias son accesibles por este método, el mismo se reserva para las masas adenomegálicas.

La complicación más importante es la hemorragia, y la más común el neumotórax que se observa en el 25 al 30% de las punciones.<sup>145</sup>

### **Mediastinoscopia:**

La mediastinoscopia cervical permite la exploración de los ganglios mediastínicos de las regiones paratraqueal, pretraqueal, los ángulos traqueo-bronquiales y el área anterior de la región subcarinal. Está considerada como el “patrón oro” (Gold Standard) de la exploración de las metástasis ganglionares en la región mediastínica superior. Ginsberg reportó sobre el análisis de 2259 mediastinoscopias, una incidencia de complicaciones del 2%, no hubo mortalidad, y se observó un 0,3% de complicaciones severas (hemorragia severa, lesión traqueal o lesión esofágica) que requirieron intervenciones quirúrgicas para su resolución. Lesiones del nervio recurrente y neumotórax ocurrieron en el 0,9% de los casos.<sup>146</sup>

La incidencia de falsos negativos de la mediastinoscopia es menor al 10%, y no presenta falsos positivos. Funatsu y col reportaron que la sensibilidad de la mediastinoscopia fue inferior en los ganglios subcarínicos. Los falsos negativos fueron menores en la región paratraqueal (1%-2%) pero del 6,1% para la región subcarínica.<sup>147</sup> De manera ideal todos los grupos deben ser evaluados y biopsiados (2R, 4R, 4L, 4R y 7).

A pesar de que se realiza en pocas instituciones, la mediastinoscopia puede ser extendida para evaluar los ganglios de la ventana aortopulmonar (grupo 5) y los ganglios para-aórticos (grupo 6). En 100 casos consecutivos en los que se realizó mediastinoscopia estándar y extendida, Ginsberg y col obtuvieron una sensibilidad del 69% y un 11% de falsos negativos en la evaluación mediastínica para la detección de N2 y N3.<sup>148</sup>

La mediastinoscopia videoasistida fue introducida en 1994 por Sortini y colaboradores.<sup>149</sup> El uso del videomediastinoscopio ofrece al cirujano un campo más amplio y magnificado, como así también la posibilidad de disección bimanual y extracción de los ganglios completos y de la grasa mediastínica. También es una excelente herramienta docente. Incrementa el costo comparada a la mediastinoscopia estándar. En una serie de 154 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, la sensibilidad, especificidad y exactitud fue del 97,3%, 100% y 98% respectivamente.<sup>150</sup>

Recientemente, algunos grupos han desarrollado técnicas de linfadenectomía cervical a través de un abordaje cervical con la asistencia del videomediastinoscopio, denominadas VAMLA (linfadenectomía mediastínica videoasistida) Hurtgen 2002 Leschber 2004 y TEMLA (linfadenectomía transcervical extendida) Kuzdzal 2005<sup>151,152,153</sup>

La intención de ambas técnicas es realizar un vaciamiento mediastínico que incluye las estaciones 2,4,7 y 8 en la VAMLA y las estaciones 1,2,3A, 3P, 4,5,6,7 y 8 en la TEMLA, con intención de estadificación. La ventaja potencial reside en la disminución de los falsos negativos provocados por micrometástasis y por la evaluación de un mayor número de ganglios y estaciones. Los resultados de series pequeñas muestran una elevada exactitud del método y elevado Valor Predictivo Negativo (entre 0,91 y 1)

### **Mediastinoscopia anterior:**

Los tumores del lóbulo superior izquierdo pueden dar metástasis en los ganglios de la ventana aortopulmonar (grupo 5) y en los ganglios lateroaórticos (grupo 6). Estos grupos no son accesibles a la mediastinoscopia cervical. La mediastinostomía paraesternal izquierda descrita por Mc Neill y Chamberlain en 1966, la mediastinoscopia extendida descrita por Ginsberg en 1987 y la videotoracosopia izquierda pueden acceder a estos grupos y deben ser combinadas con la mediastinoscopia cervical para una correcta estadificación mediastínica.<sup>148,154</sup>

### **Videotoracosopia:**

La videotoracosopia izquierda es una alternativa al procedimiento de Chamberlain. Permite biopsiar no solo los grupos 5 y 6, sino también acceder a los grupos paraesofágicos (8), del ligamento pulmonar (9) y el grupo 7 posterior. La videotoracosopia derecha permite explorar los grupos paratraqueales, paraesofágicos, subcarínicos y del ligamento pulmonar. Landrenau y col reportaron la utilización de la videotoracosopia en 40 pacientes con adenomegalias en la ventana aortopulmonar, peri-ácigos y subcarínicos, con una sensibilidad y especificidad del 100%.<sup>155</sup>

Un beneficio adicional de la videotoracosopia para la estadificación mediastínica es la posibilidad de visualizar el tumor primitivo y explorar la cavidad pleural. Implantes pleurales insospechados pueden ser diagnosticados por este método. Maniobras adicionales pueden brindar información acerca de la reseccabilidad de la lesión. En la experiencia de Roviario y col, la videotoracosopia evitó toracotomías innecesarias en el 8,3% de los pacientes.<sup>156</sup>

En un estudio de Cerfolio y col, la videotoracosopia izquierda tuvo mayor exactitud que la ecografía transesofágica con punción y que la mediastinoscopia anterior en paciente con sospecha de compromiso de grupos 5 y 6.<sup>157</sup>

### **Ultrasonografía endoscópica esofágica:**

La punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica esofágica (PAAF-USEE) puede ser utilizada para la evaluación del área posterior de los grupos 4L, 5 y 7, y de los ganglios del mediastino inferior de acuerdo al mapa ganglionar de la IASLC 2009. Una revisión de la literatura reporta una sensibilidad del 88%, especificidad del 91% un VPP del 98% y un VPN del 77%. Un estudio reciente sobre 100 pacientes con cáncer de pulmón potencialmente operables, a los que se les indicó una mediastinoscopia, mostró que la realización de PAAF-USEE simultánea, mejoró significativamente la sensibilidad y el VPN.<sup>158</sup>

Debe advertirse que estos estudios fueron realizados en pacientes con alta sospecha de compromiso N2-N3.<sup>159</sup>

Cuando la prevalencia de compromiso mediastínico es alta, es esperable un aumento de la sensibilidad, pero no refleja la exactitud del procedimiento en pacientes con ganglios de tamaño normal. Es generalmente aceptado que las técnicas endoscópicas (USEE y USEB) son útiles para confirmar el compromiso de ganglios sospechosos, pero no excluye el compromiso mediastínico a causa de su bajo VPN.

### **Ultrasonografía trans-bronquial:**

La evolución tecnológica ha permitido acoplar al broncoscopio un sensor de ultrasonido en la salida del canal de biopsia. Esto permite realizar una punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía trans-bronquial (PAAF-USTB). La PAAF-USTB permite biopsiar todos los niveles paratraqueales, subcarínicos e incluso los hiliares (N1). La PAAF-USTB es superior a la PATB en todos los niveles evaluados con excepción del grupo 7.<sup>160</sup>

En un análisis de 7 estudios que utilizaron PAAF-USTB para estadificar el mediastino, la sensibilidad global fue del 90% con un promedio de falsos negativos del 24%.<sup>160</sup>

En 100 pacientes con mediastino normal en la TAC con indicación quirúrgica, Herth y col observaron que la PAAF-USTB, tiene un VPN de 96,3% con confirmación quirúrgica en 159 ganglios resecados. Encontraron afectación ganglionar en uno de cada 6 pacientes, siendo comparable a la mediastinoscopia.<sup>160</sup>

La combinación de PAAF-USTB y PAAF-USEE, ha sido denominada la mediastinoscopia médica. En un estudio de Wallace y col, los tres métodos de estadificación endoscópica (PAAF-USEE, PAAF-USTB y PATB), fueron aplicadas en 150 pacientes con sospecha de cáncer de pulmón y posteriormente comparadas. La combinación de PAAF-USEE y PAAF-USTB resultó en un significativo aumento de sensibilidad (93%) y del VPN (97%). La superioridad a favor de la combinación de ambos métodos se mantuvo independientemente de la localización de los ganglios y de su tamaño.<sup>161</sup>

### **Estadificación intraoperatoria:**

La estadificación preoperatoria debe ser confirmada por los hallazgos intraoperatorios. La exploración videotoracoscópica inicial de rutina permite evaluar el tumor primitivo y eventualmente implantes pleurales evitando una toracotomía exploradora innecesaria. El tumor primario es evaluado luego de la apertura del tórax. Una disección extrapleural está indicada si se observan adherencias a la pleura parietal. Si no se observa un plano de clivaje definido debe asumirse la invasión de la pared torácica o del mediastino. El resto del pulmón debe palparse minuciosamente para descartar la presencia de nódulos satélites. Las lesiones sospechosas deben ser biopsiadas y analizadas por el patólogo. Usualmente el

vaciamiento mediastínico se realiza al finalizar el procedimiento, pero en casos en los que la afectación linfática mediastínica cambia la conducta deberá realizarse al comienzo de la cirugía.

Finalmente describimos las recomendaciones del American College of Chest Physician para la estadificación invasiva del cáncer de pulmón.<sup>108</sup>

1. En los pacientes con infiltración mediastínica extensa por tumor (y sin metástasis a distancia), la evaluación radiológica (TAC) es generalmente suficiente sin necesidad confirmación invasiva.
2. En pacientes con aumento discreto de los ganglios mediastínicos (y sin metástasis a distancia), se recomienda la confirmación invasiva del hallazgo radiológico (a pesar de un hallazgo en el PET positivo o negativo en los ganglios mediastínicos).
3. En pacientes con aumento discreto de los ganglios mediastínicos (y sin metástasis a distancia), se sugieren varias técnicas invasivas como aproximaciones razonables para la confirmación del estado ganglionar N2-3, (mediastinoscopía, PAAF-USEE, PATB, PAAF-USTB, PATT) siempre y cuando se cuente con la apropiada experiencia y destreza.
4. En pacientes con aumento discreto de los ganglios mediastínicos (y sin metástasis a distancia), un resultado negativo para malignidad por una técnica con aguja (PAAF-USEE, TBNA, PAAF-USTB, PATT) debe ser subsecuentemente confirmado por mediastinoscopía (a pesar de un hallazgo en el PET positivo o negativo en los ganglios mediastínicos).
5. En pacientes con un mediastino radiológicamente normal (por TAC) y un tumor central o adenomegalias N1 (y sin metástasis a distancia), se recomienda la confirmación invasiva del estadio radiológico (independientemente de que los hallazgos del PET sean positivos o negativos en los ganglios mediastínicos).
6. En pacientes con tumores centrales o adenomegalias N1 (y sin metástasis a distancia), se recomienda la estadificación invasiva. En general se sugiere la mediastinoscopia, sin embargo la PAAF-USEE o la PAAF-USTB pueden ser alternativas razonables si, en caso de no ser diagnósticas, son seguidas por la mediastinoscopia.
7. En pacientes con tumores periféricos, clínicamente Estadio I en quienes el PET muestra hipercaptación en los ganglios mediastínicos (y sin metástasis a distancia), se recomienda la estadificación invasiva. En general se sugiere la mediastinoscopia, sin embargo, la PAAF-USEE o la PAAF-USTB pueden ser alternativas razonables si, en caso de no ser diagnósticas, son seguidas por la mediastinoscopia.
8. En pacientes con tumores periféricos, clínicamente Estadio I, la confirmación invasiva del mediastino no es necesaria si el resultado del PET es negativo en el mediastino.
9. En pacientes con cáncer en el lóbulo superior izquierdo en quienes la estadificación mediastínica invasiva está indicada de acuerdo con las recomendaciones previas, se sugiere que la estadificación mediastínica invasiva incluya la evaluación de los ganglios de la ventana aortopulmonar (vía Mediastinotomía de Chamberlain, toracoscopia, mediastinoscopia cervical extendida, PAAF-USEE o PAAF-USTB), si se encuentra que las otras estaciones ganglionares del mediastino no están invadidas.

## **Re-estadificación mediastínica luego de terapia de inducción:**

Estudios recientes sugieren que pacientes con estadio inicial, IIIA o IIIB y negativización del compromiso mediastínico se pueden beneficiar con una resección quirúrgica. Sin embargo la morbilidad y mortalidad post-operatoria puede ser mayor luego de la terapia de inducción.<sup>162</sup>

Como consecuencia, la re-estadificación luego de la terapia de inducción es necesaria para seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarían con la resección.

Es importante determinar si los pacientes a los que se les realiza tratamiento de inducción seguido de cirugía se benefician en términos de control local de la enfermedad y supervivencia, comparados a los que reciben quimio-radioterapia definitiva. Los resultados de dos estudios randomizados, el intergroup 0139 con estadio IIIA-N2 de cáncer de pulmón, fueron randomizados entre quimioradioterapia y quimioradioterapia seguida de cirugía.<sup>163</sup>

No hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los dos grupos. Sin embargo se observó una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad que favoreció al grupo quirúrgico, y los pacientes con ypN0 tuvieron un mejor pronóstico. La recurrencia loco-regional fue significativamente menor en el grupo quirúrgico.

En el ensayo EORTC 08941 fase III los pacientes con estadio IIIA-N2 fueron randomizados entre cirugía y radioterapia luego de la quimioterapia de inducción.<sup>164</sup>

No hubo diferencias en la progresión libre de enfermedad entre ambos grupos. De ambos trabajos solo están disponibles los resúmenes por lo que se dificulta su interpretación.

El mediastino puede ser re-estadificado por las mismas técnicas aplicadas para la estadificación.

## **Diagnóstico por imágenes:**

En la estadificación primaria, la TAC ha demostrado una baja exactitud, por lo que no sorprende que su utilidad en la re-estadificación sea pobre. En dos estudios la sensibilidad de la TAC para la re-estadificación fue del 41% y 59%, la especificidad del 75% y 62% y la exactitud del 58% y 60% respectivamente.<sup>165,166</sup>

Para la re-estadificación la PET es más exacta que la TAC, pero sin alcanzar los niveles que muestra en la evaluación de pacientes no tratados. En la mayoría de los estudios la sensibilidad reportada es del 50% al 60%, con una especificidad del 85% al 90%.<sup>167-170</sup>

Por ello, en una elevada proporción de pacientes, la PET presenta falsos negativos respecto al compromiso mediastínico. Las razones de estos pobres resultados no son claras. Una pequeña masa de enfermedad residual, como aquellos focos microscópicos residuales rodeados de fibrosis, son difíciles de detectar. Cambios en el microambiente del tumor, como las alteraciones de perfusión a causa de los cambios post quimio-radioterapia, también pueden afectar el rédito de la PET.

En un estudio prospectivo, el uso de la PET-TC fusión, mejoró de manera significativa la exactitud de la evaluación, mejorando la localización de las lesiones y distinguiéndolas de las estructuras vasculares mediastínicas.<sup>166</sup>

Este estudio mostró un elevado valor predictivo positivo (93%) para detectar lesiones residuales mediastínicas. Por otra parte, la resección completa fue baja (57%) en pacientes con enfermedad residual mediastínica en la PET. Sin embargo en otro estudio el VPP fue solamente del 75% y la conclusión de los

autores es que todo hallazgo mediastínico positivo en la PET debe ser confirmado citohistológicamente.<sup>171</sup>

La creciente experiencia con la PET parece conducir a que la comparación de los valores máximos de SUV pre y post inducción permitirían cuantificar la respuesta histopatológica en el tumor primario y en los ganglios mediastínicos.<sup>171,172</sup>

### **Estadificación invasiva:**

#### **Remediastinoscopia:**

La remediastinoscopia, a pesar de ofrecer mayores dificultades que el procedimiento inicial, tiene la ventaja de proveer evidencias histopatológicas de la respuesta al tratamiento de inducción.

Pocos centros han reportado su experiencia en remediastinoscopia. Mateu-Navarro y col han reportado 42 pacientes a los que les efectuaron una remediastinoscopia en pacientes con N2.<sup>165</sup> La sensibilidad para detectar enfermedad mediastínica residual fue de 70%. Estos datos fueron confirmados en una actualización publicada por Rami Porta.<sup>173</sup>

Van Schil y col reportaron resultados similares sobre 32 pacientes sin mortalidad y con mínima morbilidad.<sup>174</sup>

La mayor experiencia en remediastinoscopia luego de tratamiento de inducción fue reportada por Stamatis y col.<sup>175</sup>

Un estudio prospectivo evaluó la utilidad de la remediastinoscopia y la PET para re-estadificar el mediastino en 30 pacientes luego de una videomediastinoscopia en pacientes N2. Los autores concluyen que la re-videomediastinoscopia es factible, pero técnicamente dificultosa a causa de la fibrosis y adherencias. La sensibilidad fue del 29% y la exactitud del 60%.<sup>166</sup>

La comparación de la exactitud y seguridad de la videomediastinoscopia en pacientes sin inducción, o con inducción pero sin mediastinoscopia previa, la sensibilidad, especificidad y exactitud fueron comparables sin morbilidad adicional.<sup>176</sup>

Un estudio investigó el rol de la videotoracosopia en la re-estadificación mediastínica luego de tratamiento de inducción en 70 pacientes N2.<sup>177</sup> En 17 pacientes la videotoracosopia no fue exitosa a causa de fibrosis. Se observó una sensibilidad del 75%, especificidad del 100% y VPN de 78,8%. Sin embargo esta técnica debe ser evaluada en forma más extensiva antes de incorporarla en la práctica rutinaria.

#### **Procedimientos invasivos no quirúrgicos:**

Las alternativas menos invasivas para la re-estadificación del mediastino son la PAAF-USTB y PAAF-USEE. Un estudio holandés reportó 19 pacientes con enfermedad N2 que fueron re-estadificados con PAAF-USEE luego de tratamiento de inducción. La exactitud de la evaluación fue del 83%.<sup>178</sup>

### **Conclusiones**

La re-estadificación mediastínica luego de tratamiento de inducción es de máxima importancia. La TAC no es lo suficientemente exacta para la re-estadificación. La re-mediastinoscopia es factible, pero a causa de las adherencias y fibrosis presenta dificultades técnicas y la exactitud es menor que en la mediastinoscopia inicial. El rédito de la PET en la re-estadificación mediastínica no es óptima, principalmente debido a su baja sensibilidad. La PET-TAC fusión mejora los resultados. Técnicas menos invasivas como la PAAF-USTB y la PAAF-USEE parecen tener resultados similares a la videotoracosopia y a la remediastinoscopia.

## EVALUACION PREOPERATORIA

La enorme mayoría de los trabajos en la bibliografía evalúan los factores relacionados con la mortalidad y con las complicaciones. En este punto remito al lector al Relato Oficial del año 1999<sup>179</sup>, realizado por el Dr Hugo Esteva en donde se podrá ahondar en el tema y entender mejor la identificación, prevención y manejo de las complicaciones en cirugía torácica.

De todas maneras me referiré a los puntos más sustanciales en lo que hace a la evaluación y selección de pacientes en el preoperatorio.

Describiré aquellos aspectos relacionados con la operabilidad, u operabilidad funcional del paciente.

- Defino a la **operabilidad funcional** como la capacidad para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin que represente un elevado riesgo de muerte o de secuela invalidante.
- La resecabilidad, u **operabilidad oncológica**, es la capacidad, evaluada de forma clínica en el preoperatorio, sobre las bases ya descriptas en la estadificación, para reseccionar completamente el tejido tumoral, con un pronóstico de beneficio, demostrado o presumible.

Dado el mal pronóstico que tienen los pacientes, en especial los que se encuentran en estadios iniciales, en quienes no se realiza una resección quirúrgica completa, deben extremarse los esfuerzos para identificar quiénes son aquellos pacientes que tolerarán una resección y compartir estas preocupaciones con el propio paciente involucrado, así como con su entorno familiar, de manera que se entienda de manera clara y precisa cuáles son los riesgos y beneficios de una cirugía mayor.

A pesar de que es difícil conocer cuál es el nivel de riesgo aceptable, luego de combinar una serie de estudios preoperatorios, junto con una evaluación clínica, es posible en la mayoría de los casos, definir el riesgo quirúrgico en general, así como también predecir el índice de complicaciones particularmente las de causa respiratoria o cardiovascular, en el post- operatorio.

Es difícil también, catalogar de inoperable a un paciente que transcurre una enfermedad potencialmente fatal en su evolución natural.

Desarrollaré dos puntos que me parecen de especial importancia, por un lado la edad, ya que suele representar un tema de controversia a la hora de decidir una cirugía de estas características, y por otro lado la co- morbilidad.

De manera sucinta la comorbilidad sistémica, y de manera mucho más detallada las relacionadas con la evaluación respiratoria y cardiovascular.

### **Edad:**

La edad se considera un predictor independiente de mortalidad tras la resección pulmonar. Este es un aspecto muy actual, ya que la edad de los pacientes diagnosticados ha aumentado acorde al aumento de la expectativa de vida. En una serie de casos publicada en 1986 se detectó que el 26% de los pacientes con cáncer de pulmón diagnosticados tenían 70 o más años; asimismo, en este grupo de mayor edad era más frecuente la inoperabilidad y el rechazo del paciente a la cirugía (el 5% en mayores de 70 años frente al 1,6% en menores de 70 años). En pacientes con 70 o más años la probabilidad de mortalidad para la neumonectomía (14%) duplica la existente para los menores de 60 años (6,5%).

En contrapartida no debe negarse una cirugía, a un paciente que tiene la probabilidad de obtener un beneficio sustancial, solamente basado en la edad como elemento de inoperabilidad.

Es conocido que, la edad media de los pacientes diagnosticados en la mayoría de los países se ha elevado en los últimos 25 años. La edad promedio de presentación de cáncer de pulmón encuentra su pico en la actualidad entre los 70 y los 74 años.

En la serie analizada del Hospital Británico y del Hospital Austral más del 20% de la población operada con intención curativa era mayor de 70 años.

Los datos relacionados con la morbilidad se pudieron recoger en 322 pacientes, observándose una complicación de algún tipo en el 26,7% de los casos. El 28% de los pacientes complicados tenían una edad de 70 años o mayor.

La edad promedio de los pacientes que tuvieron mortalidad (67,05 años) fue superior a los que no la tuvieron (61,67 años), y fue mayor para las mujeres fallecidas 71,6 vs 65,16.

En lo que respecta a la morbilidad también se observó una relación entre edad y complicaciones siendo mayor el promedio de edad entre los pacientes que presentaron alguna complicación 63,75, cuando se lo comparó con los pacientes no complicados, tanto en los hombres (63,94 vs 61,76) como entre las mujeres (63 vs 60,57).

Aquí es muy importante la experiencia del grupo tratante, quienes tendrán que tener en cuenta sus propias cifras de morbi- mortalidad ajustadas por edad. Distintas variables se pueden sopesar antes de tomar una decisión; edad, tipo de resección, estadio clínico.

Es poco común decidir una neumonectomía en un paciente mayor de 80 años, que requiere esta magnitud de resección y presenta un estadio IIIA. Es fundamental y decisoria la opinión del paciente en esta instancia decisiva.

Al mismo tiempo es de utilidad medir el grado de autonomía, y el estado general. Debe evaluarse en ocasiones con la ayuda de un médico geriatra, la llamada vulnerabilidad geriátrica, con los datos aportados por su médico de cabecera, saber cuál ha sido la evolución del paciente en los últimos años, y cuál ha sido la respuesta del paciente ante distintas injurias.

El estado clínico general (Performance Status) mide el grado de autonomía general del paciente. Se considera que un índice ECOG-WHO  $\geq 2$  ("necesidad de estar en casa durante el 50% o más del tiempo diario"), el cual es equivalente al 50% del índice de Karnofski, es un valor límite al considerar la operabilidad del paciente. Si sumamos la edad, con las co- morbilidades, el estado general y la magnitud de la cirugía llegaremos a una análisis razonable en cada caso en particular.

- R: Es recomendado que a los pacientes con cáncer de pulmón no les sea negado la resección pulmonar basado exclusivamente por la edad. (ACCP 2007).<sup>61</sup>

## **Comorbilidad:**

La frecuencia de co- morbilidad significativa en el cáncer de pulmón (enfermedad pulmonar, cardiaca o diabetes) es elevada compartiendo en un buen número de presentaciones un factor en común, el tabaquismo. En ocasiones se suma al factor pronóstico, previamente desarrollado y está directamente relacionada con la edad:

- entre 45 y 64 años, la comorbilidad se presenta en el 26,6% de los casos;
- entre 65 y 74 años, en el 39%,
- y entre 75 y 90 años, en el 46%.

En conclusión, a mayor edad, mayor probabilidad de co- morbilidad.

La magnitud del problema se puede apreciar en el análisis de las siguientes series:

- En un estudio realizado en EEUU basado en 3.516 pacientes que fueron sometidos a una resección pulmonar, el 39% tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); el 38%, hipertensión arterial, y el 11%, diabetes mellitus.
- En España la EPOC se detectó en el 50% de los pacientes operados. El 14% de los pacientes diagnosticados presentaba patología cardiaca; la enfermedad vascular periférica, en el 9%; la hipertensión arterial, en el 11%, y la diabetes mellitus, en el 7%.<sup>180</sup>
- En otro estudio español con cerca de 3.000 casos de cáncer de pulmón, operados entre 1993 y 1997, en 19 hospitales diferentes, el 73% de los casos (n = 2.189) presentaban alguna o varias comorbilidades. El 50% (n = 1.504) tenía asociada EPOC al cáncer de pulmón y, de ellos, el 32% tenía un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) < al 70%. También en este trabajo se observó una relación directa entre edad y probabilidad de comorbilidad.<sup>181</sup>

Al considerar globalmente el problema de la co- morbilidad en la valoración de la operabilidad, el estudio español citado consideró inoperable al paciente con una "patología asociada grave e incontrolable como enfermedad mental o cualquier otra que limite seriamente, y de forma permanente o prolongada, las capacidades psicofísicas más básicas del paciente o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo".<sup>182</sup>

### **Co- morbilidad sistémica:**

En una reciente revisión<sup>183</sup> se consideran distintos factores que pueden influir en la evolución post-operatoria:

- la hipertensión arterial,
- la hipoalbuminemia,
- la obesidad,
- la diabetes mellitus,
- la insuficiencia renal
- la presencia de enfermedad neuromuscular
- enfermedad deformante de la pared torácica

La relación entre el estado nutricional, el peso y la mobimortalidad es múltiple.

- Un índice de masa corporal bajo parece comportarse como un factor de riesgo de complicaciones<sup>184</sup>
- Una pérdida de peso significativa no voluntaria (más del 10% del peso habitual) se considera también un factor de riesgo de complicaciones tras cirugía pulmonar<sup>185</sup>
- la obesidad se considera otro factor de riesgo para cualquier cirugía, y también para la torácica, por la mayor facilidad de atelectasias o de enfermedad isquémica cardíaca asociada<sup>186</sup>
- Diversas series han considerado la hipoalbuminemia como un consistente factor de riesgo de complicaciones<sup>184,185,187</sup>
- 

La corrección, en lo posible, de estos parámetros relacionados con el peso y la nutrición puede hacer revertir el riesgo, y se preconiza la terapia nutricional durante los 7-10 días previos a la cirugía en casos de pérdida reciente de peso superior al 10% o presencia de albúmina sérica inferior a 2,5 g/dl16.

## **Co- morbilidad respiratoria:**

Al considerarse la evaluación preoperatoria, como en el resto de la evaluación clínica, una detallada historia clínica destinada a conocer los antecedentes patológicos, el estado funcional y la capacidad funcional del paciente, sumado al examen físico, en este caso la identificación de signos de incapacidad respiratoria y enfermedad cardiovascular asociada.

Los estudios sugeridos para evaluar el riesgo quirúrgico desde el punto de vista de la capacidad y reserva respiratoria son:

- el examen funcional respiratorio (Espirometría) calculando a partir del mismo las medidas predictivas post-operatorias,
- el estudio de los volúmenes pulmonares por pletismografía,
- la evaluación de la membrana alveolo- capilar a partir del estudio de difusión de monóxido de carbono (DLCo). En los últimos años se ha dado mucha importancia a la difusión de monóxido de carbono (DLCo), como el mejor predictor de complicaciones respiratorias en el post-operatorio, especialmente en los pacientes previamente tratados con quimioterapia.
- los test de intercambio sanguíneo
- y los tests de ejercicio cardiopulmonar. Este último comparte su utilidad con la evaluación del riesgo de origen cardiológico y por lo tanto serán desarrollados en forma conjunta luego de las recomendaciones de la evaluación cardiológica.

## **EXÁMENES DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA**

### **RECOMENDACIONES:**

R: Es recomendable que los pacientes sean evaluados por un equipo multidisciplinario formado por un cirujano torácico dedicado al cáncer de pulmón, oncólogo, y un neumonólogo.

R - Es recomendable que quienes presenten factores mayores asociados con un riesgo cardiovascular perioperatorio incrementado tengan una evaluación cardiológica preoperatoria.

R- Es recomendable una espirometría. Si el VEF1 es  $> 80\%$  o  $>$  de 2 litros y no hay evidencia de disnea en el esfuerzo o enfermedad intersticial, el paciente es candidato para una resección pulmonar incluso una neumonectomía sin la necesidad de evaluaciones fisiológicas ulteriores.

R- Si el VEF1 es  $>$  de 1,5 litros y no hay evidencia de disnea en el esfuerzo o enfermedad intersticial, el paciente es candidato para lobectomía sin necesidad de otro estudio adicional.

R- En caso de que haya disnea o patología asociada incluso en los casos en que el VEF1 pueda ser adecuado, es recomendable medir la difusión de monóxido de carbono

R- En pacientes en quienes una resección pulmonar está en consideración, si tanto el VEF1 como la DLCo son  $< 80\%$  del predicho, es recomendable que se realicen estudios adicionales.

Hago aquí un paréntesis en lo que respecta a las recomendaciones para detallar el cálculo de la función pulmonar posquirúrgica.

Se realiza mediante ecuaciones sencillas a partir de la información proporcionada por alguna de las técnicas de medición de función proporcional, ya sea por la información obtenida por un centellograma en el que se calcula la perfusión pulmonar, mediante el recuento de la señal emitida por el isótopo radiactivo, el más comúnmente utilizado es el tecnecio (Tc 99), en cada uno de los hemitórax, cuyo valor se divide por la suma de los recuentos en ambos hemitórax.

Para la estimación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo predicho postoperatorio (FEV1-ppo) las fórmulas empleadas comúnmente son, en el caso de neumonectomía:

$$FEV_{1-ppo} = FEV_{1-pre} \times \left( 1 - \frac{\% \text{ perfusión pulmón a resecar}}{100} \right)$$

Y en el caso de lobectomía:

$$FEV_{1-ppo} = FEV_{1-pre} \times \left[ 1 - \left( \frac{\% \text{ perfusión pulmón a resecar}}{100} \times \frac{\text{n.º segmentos lóbulo a resecar}}{\text{n.º segmentos pulmón}} \right) \right]$$

Donde FEV1pre = FEV1 preoperatorio (habitualmente, el valor obtenido tras administrar un broncodilatador).

Numerosos estudios han demostrado una buena concordancia entre el valor de FEV1-ppo, calculado a partir de los resultados del centellograma de perfusión pulmonar cuantificada, y el valor medido por espirometría luego de la intervención<sup>188</sup>. De todos modos, existen ciertas limitaciones en la predicción cuando la proporción de perfusión en el pulmón neoplásico es baja, ya que tiende a sobreestimarse el valor postoperatorio inmediato<sup>189</sup>. Igualmente, la correlación entre el tipo de cirugía programada y el realizado no es lineal, lo que aumenta el grado de inexactitud en el cálculo del FEV1-ppo

De forma análoga, así como se calcula el FEV1-ppo, se puede estimar el valor postoperatorio de la capacidad de difusión de CO.

La otra forma de calcular la función respiratoria predictiva post- operatoria es a partir del número de segmentos que se estima que van a ser resecados. Algunos autores se han servido de una alternativa sencilla para el cálculo de la función pulmonar posquirúrgica, sin realizar estudios de perfusión, sino simplemente basándose en el número de segmentos extirpados en la cirugía<sup>190</sup>

Para el cálculo del FEV1-ppo se emplea la siguiente fórmula:

$$FEV_{1-ppo} = FEV_{1-pre} \times \frac{19 - n}{19}$$

Donde n = número de segmentos a resecar, y 19 es el número total de segmentos en ambos pulmones.

Los resultados del FEV1-ppo pueden expresarse en unidades de volumen (litros o mililitros) aunque, dicho valor en términos absolutos tiene poco sentido porque el valor de FEV1 depende del sexo, la edad y la talla del individuo. Por este motivo es preferible expresar siempre el FEV1-ppo como porcentaje del valor de referencia. Lo único que justifica seguir expresando los valores en términos absolutos, si bien existe consenso en que es preferible el valor porcentual, es que los valores absolutos están muy

incorporados desde hace tiempo en la mayoría de los cirujanos, por haberse expresado las primeras referencias analizadas en términos absolutos.

R- Los pacientes con un VEF1 o DLCo predicho post- operatorio < del 40%, envuelven un riesgo aumentado de complicaciones e incluso mortalidad perioperatoria para una resección estándar y es recomendable que sean sometidos a estudios de ejercicio cardiopulmonar en el preoperatorio

R - En pacientes en quienes el producto resultante de VEF1 predictivo post- operatorio (PPO) multiplicado por el PPO de DLCo es < 1.650 deben ser considerados con riesgo aumentado de mortalidad y complicaciones perioperatorias cardio- pulmonares, y deberían ser aconsejados no ser sometidos a una cirugía estándar y buscar alternativas no- quirúrgicas.

- En pacientes que presenten un consumo de oxígeno < de 10 ml/kg/min deben ser considerados con riesgo aumentado de mortalidad y complicaciones perioperatorias cardio- pulmonares, y deberían ser aconsejados no ser sometidos a una cirugía estándar y buscar alternativas no- quirúrgicas.

- En pacientes que presenten un consumo de oxígeno < de 15 ml/kg/min, y tanto un VEF1 como una DLCo < del 40% deben ser considerados con riesgo aumentado de mortalidad y complicaciones perioperatorias cardio- pulmonares, y deberían ser aconsejados no ser sometidos a una cirugía estándar y buscar alternativas no- quirúrgicas.

## ESTUDIOS DE INTERCAMBIO GASEOSO

El valor predictivo de los valores de la gasometría arterial en la inoperabilidad de los pacientes para resección pulmonar es pequeño; a pesar de lo antedicho, es un análisis obligado y de rutina en la evaluación de este tipo de pacientes.

La presión arterial parcial de oxígeno en sangre (PaO<sub>2</sub>) < 50-60 mmHg se considera un factor de riesgo para la resección pulmonar y una contraindicación para la cirugía<sup>191</sup>. Sin embargo, antes de tomar la decisión de excluir a un paciente de una resección con intención curativa, se recomienda realizar una prueba de ejercicio y observar la respuesta de la PaO<sub>2</sub> durante el mismo.

R: En el preoperatorio una saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) < del 90% indica aumento de riesgo y es recomendable que sean estudiados con tests de ejercicio.

La presión arterial parcial de anhídrido carbónico (PaCO<sub>2</sub>), evalúa el grado de ventilación alveolar.

Los pacientes con valores elevados de la PaCO<sub>2</sub> tienen alto riesgo quirúrgico, cuando los valores se encuentran situados de forma persistente por encima de 45 mmHg, siempre y cuando se excluyan la enfermedad neuromuscular o la hipoventilación inducida por fármacos

La hipercapnia mantenida implica, por tanto, un fallo respiratorio crónico y es considerado un aumento del riesgo quirúrgico, por lo que deberían en principio ser excluidos de la cirugía. Sin embargo, hay autores que no han detectado una correlación tan clara entre hipercapnia y un mayor riesgo de morbimortalidad<sup>188,192</sup>, por lo que, según estos autores no debería ser un criterio de exclusión absoluto, aunque sí decisivo en conjunto con las otras pruebas de evaluación preoperatoria. En estos casos una prueba de esfuerzo puede ayudar en la toma de decisión definitiva.

R: - El hallazgo de una PaCO<sub>2</sub> > de 45 mmHg, no debe ser considerado un factor independiente predictor de complicaciones, sin embargo es recomendable en estos pacientes realizar estudios de ejercicio en el preoperatorio con la finalidad de categorizar mejor el riesgo.

Una situación especial se presenta en pacientes que junto al tumor tienen un enfisema pulmonar severo, que serían candidatos a una reducción volumétrica pulmonar. En este caso se deben combinar las recomendaciones de una y otra cirugía.

R- En pacientes con muy mala función respiratoria y un área de enfisema lobar superior es recomendable combinar una resección pulmonar a una reducción volumétrica pulmonar, siempre y cuando el VEF1 y la DLCo sean > al 20% del predicho. Los pacientes en quienes el tumor está localizado en un lóbulo superior y tienen un enfisema pulmonar heterogéneo a predominio de los lóbulos superiores reúnen las condiciones ideales para llevar a cabo esta recomendación

Con la finalidad de resaltar la importancia de una correcta evaluación clínica me referiré a la información que puede dar la combinación de más de una variable, tal es el caso del índice BODE, que combina aspectos subjetivos, como el grado de disnea y objetivos como los valores respiratorios y capacidad funcional.

Si bien el índice BODE (Body mass index- Obstruction- Dyspnea- Exercise capacity) o BODE Index no se ha correlacionado con la morbilidad perioperatoria es un un buen indicador pronóstico en los pacientes con patología obstructiva, en especial los pacientes con enfisema pulmonar. La conclusión final de Celli B y col es que este índice es superior al FEV<sub>1</sub><sup>193</sup> para predecir el riesgo de muerte por cualquier causa y por complicaciones de origen respiratorio en pacientes con EPOC.

Tabla N° 23: ÍNDICE BODE

<b>CÁLCULO DE ÍNDICE BODEX PARA PREDICIÓN DE SOBREVIVENCIA EN PACIENTES EPOC</b>	
<b>Puntos</b>	<b>FEV<sub>1</sub> % del predicho luego del broncodilatador</b>
<b>0</b>	> ó = 65%
<b>1</b>	50 – 64%
<b>2</b>	36 – 49%
<b>3</b>	< ó = 35%
<b>Puntos</b>	<b>Distancia en 6 minutos de caminata</b>
<b>0</b>	> ó = 350 metros
<b>1</b>	250 – 349 metros
<b>2</b>	150 – 249 metros
<b>3</b>	< ó = 149 metros
<b>Puntos</b>	<b>Escala de disnea MMRC (4 es peor)</b>
<b>0</b>	MMRC:0 – Disnea en ejercicio intenso
<b>0</b>	MMRC: 1 – Disnea en caminata con pequeña subida
<b>1</b>	MMRC: 2 – Disnea caminando a nivel del suelo, debe parar por falta de aire
<b>2</b>	MMRC: 3 –Para por falta de aire luego de pocos minutos o haber recorrido 100 yardas
<b>3</b>	MMRC: 4 – No puede dejar el hogar. Disnea al vestirse o desvestirse
<b>Puntos</b>	<b>Índice de Masa Corporal (BMI)</b>
<b>0</b>	> 21
<b>1</b>	< ó = 21

La expectativa de vida calculada en este caso a 4 años, tiene una clara correlación con los puntajes obtenidos, como se detalla en la Tabla siguiente

Tabla N° 24: Expectativa de vida de acuerdo al puntaje del Índice BODE

<b>PUNTOS</b>	
<b>0-2</b>	80%
<b>3-4</b>	67%
<b>5-6</b>	57%
<b>7-10</b>	18%

Como puede verse es un análisis que permite tener en cuenta como se dijo más arriba varios aspectos, entre otros lo que hace a la expectativa de vida propia de la patología acompañante, en este caso la enfermedad obstructiva crónica. Este análisis se debe realizar antes de ofrecer una cirugía con riesgo elevado como es una lobectomía y más aún si la operación considerada es una neumonectomía.

### **Co- morbilidad cardiaca.**

El objetivo de la evaluación cardiológica preoperatoria es realizar una evaluación del estado general del paciente y de su estado médico, ya que morbilidades asociadas pueden desencadenar eventos cardiovasculares; al mismo tiempo dar las recomendaciones para el manejo de esas morbilidades y encuadrar el riesgo de padecer problemas cardiacos en el período perioperatorio. De esta manera una vez determinado el riesgo, el anestesiólogo y el cirujano tendrán los elementos necesarios para tomar las decisiones antes del acto quirúrgico.

El éxito de la evaluación y el enfoque terapéutico cardiaco en pacientes que serán sometidos a una cirugía no cardiaca requiere de un trabajo en equipo, y una correcta comunicación entre el paciente, el médico de cabecera, el anestesiólogo y lógicamente el cirujano. En general los estudios no difieren de aquellos esquemas que se utilizan fuera de este escenario, pero los tiempos deben adaptarse a las circunstancias que lo rodean. En nuestro caso como en toda patología neoplásica confirmada o supuesta, los estudios preoperatorios deberían estar limitados por las consecuencias prácticas en el tratamiento y el resultado del paciente en particular.

Es recomendable un abordaje más bien conservador, en especial de los estudios más gravosos y no tratar de responder todas las incógnitas sino solo aquellas que influyen en el curso perioperatorio.

Los predictores clínicos de aumento de riesgo cardiovascular perioperatorio tienen una estrecha relación con la capacidad funcional del sujeto.

El interrogatorio, con cierto grado de precisión, puede evaluar la capacidad de un paciente en particular, podríamos decir que es una especie de ergometría del interrogatorio, como puede verse en el esquema que se detalla a continuación.

Tabla N° 25

<b>REQUERIMIENTOS DE ENERGIA ESTIMADOS SEGÚN ACTIVIDADES</b>	
<b>1 MET</b>	-Autosuficiente -Come, usa el baño, se viste -Camina dentro de la casa -Camina 1 o 2 cuadras a nivel, a 3,2-4,8 km/h
<b>4 METs</b>	-Realiza tareas domiciliarias livianas como barrer o lavar los platos -Sube un piso por escalera o lomada -Camina a nivel a 6,4 km/h -Corre una distancia corta -Tareas pesadas en el hogar (fregar pisos, levantar correr muebles) -Actividades moderadas: golf, baile, bowling, tenis dobles, lanzamiento de pelota
<b>&gt; 10 METs</b>	-Actividades intensas: natación, tenis, fútbol, ski.

MET indica equivalentes metabólicos

También se puede evaluar si existe algún grado de isquemia subyacente a partir de la categorización de la angina de pecho, tan frecuente, entre los pacientes cardiacos.

En este sentido es interesante conocer la clasificación de la severidad de la angina de pecho, de la Sociedad canadiense cardiovascular (Canadian Cardiovascular Society functional classification)<sup>194</sup>, lo que permite una vez más, con un simple interrogatorio, encuadrar la capacidad funcional del paciente y cómo la isquemia miocárdica se pone en evidencia en las tareas de la actividad diaria.

- Clase I:

La actividad habitual, como caminar o subir escaleras, no causa angina. La angina se hace presente en actividad enérgica y/o trabajo rápido

- Clase II:

Pequeñas limitaciones en la actividad diaria. Ejemplo: Caminar dos cuadras, subir un piso por la escalera, en circunstancias normales; después de comer, con frío o viento, en la mañana o frente a situaciones de estrés emocional.

- Clase III:

Marcada limitación en la actividad diaria. Ejemplo: Caminar dos cuadras, subir un piso por la escalera, en circunstancias normales

- Clase IV:

Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin que aparezcan síntomas anginosos, incluso en reposo.

Como se puede deducir, esta evaluación es fácilmente reproducible en el consultorio por parte del cirujano, y permite identificar con un método sencillo a un paciente de alto riesgo.

El cardiólogo deberá determinar cuáles son los estudios apropiados, y la estrategia terapéutica para optimizar el cuidado del paciente, buscando efectivizar los resultados a corto y largo plazo del riesgo cardiaco.

- **Enfermedad cardíaca.** Se presupone que, igual que con la EPOC, al compartir con el cáncer de pulmón un mismo agente etiológico (tabaco), la cardiopatía isquémica puede ser prevalente en este grupo poblacional. Al mismo tiempo, la cirugía de resección pulmonar representa un riesgo en estos pacientes al amputar lecho vascular pulmonar de forma significativa y de manera brusca.

La mortalidad operatoria en presencia de enfermedad cardíaca, la mayoría de los casos, por enfermedad isquémica, es el doble que en ausencia de la misma<sup>195</sup>, y esto es válido tanto para neumonectomía (el 25 frente al 12%), como asimismo para el resto de las resecciones pulmonares (el 7,6 frente al 4,6%).

- **La hipertensión arterial** significativa (diastólica > 110 mmHg) o la presencia de diabetes mellitus en quienes existe un aumento de la prevalencia de la enfermedad isquémica cardíaca, en ocasiones silente, son otros factores de riesgo para patología sistémica y aumento de las complicaciones perioperatorias.

Las recomendaciones publicadas en conjunto por la American Heart Association y el American College of Cardiology, para la evaluación cardiológica perioperatoria para cirugías no cardíacas, se detallan a continuación:

## **PREDICTORES CLÍNICOS DE INCREMENTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIO:**

### **- MAYOR**

- **Síndrome Coronario Inestable**
  - Infarto de miocardio agudo o reciente con evidencia de riesgo de isquemia importante por síntomas clínicos
  - Angina severa o inestable (Clase III o IV (Canadá))
- **Falla cardíaca descompensada**
- **Arritmia significativa**
  - Bloqueo auriculo ventricular de alto grado
  - Arritmias ventriculares sintomáticas
  - Arritmia supraventricular de alta respuesta
- **Enfermedad valvular severa**

### **- INTERMEDIO**

- **Angina moderada Clase I o II (Canadá)**
- **Infarto de miocardio previo**
- **Falla cardíaca compensada o previa**
- **Diabetes (especialmente Insulina requiriente)**
- **Insuficiencia Renal**

### **- MENOR**

- **Edad avanzada**
- **ECG anormal (Hipertrofia ventricular izquierda- Complejos ST-T)**
- **Arritmias**
- **Baja capacidad funcional (Incapacidad para subir escaleras)**
- **Historia de ACV**
- **Hipertensión sistémica descontrolada.**

Es de suma utilidad seguir los lineamientos presentados en la guía que fuera realizada en forma conjunta entre el American College of Cardiology y la American Heart Association, la versión del año 1996 fue corregida en el año 2002, publicada en la revista Circulation<sup>196</sup>

La cirugía de resección pulmonar es considerada de

- riesgo intermedio, lo que implica anticipar complicaciones cardíacas entre el 1 y el 5% de los casos,

- sin embargo cuando se prevén procedimientos prolongados asociados con requerimiento de gran reposición de volumen o pérdida sanguínea de significación debe ser reclasificado como de alto riesgo y la probabilidad de complicación asciende a  $> 5\%$ .

Se recomienda la lectura crítica de las guías mencionadas que permitirán contestar dudas en cada caso en particular. En los esquemas siguientes solo se muestra un marco de referencia general.

Figura 5

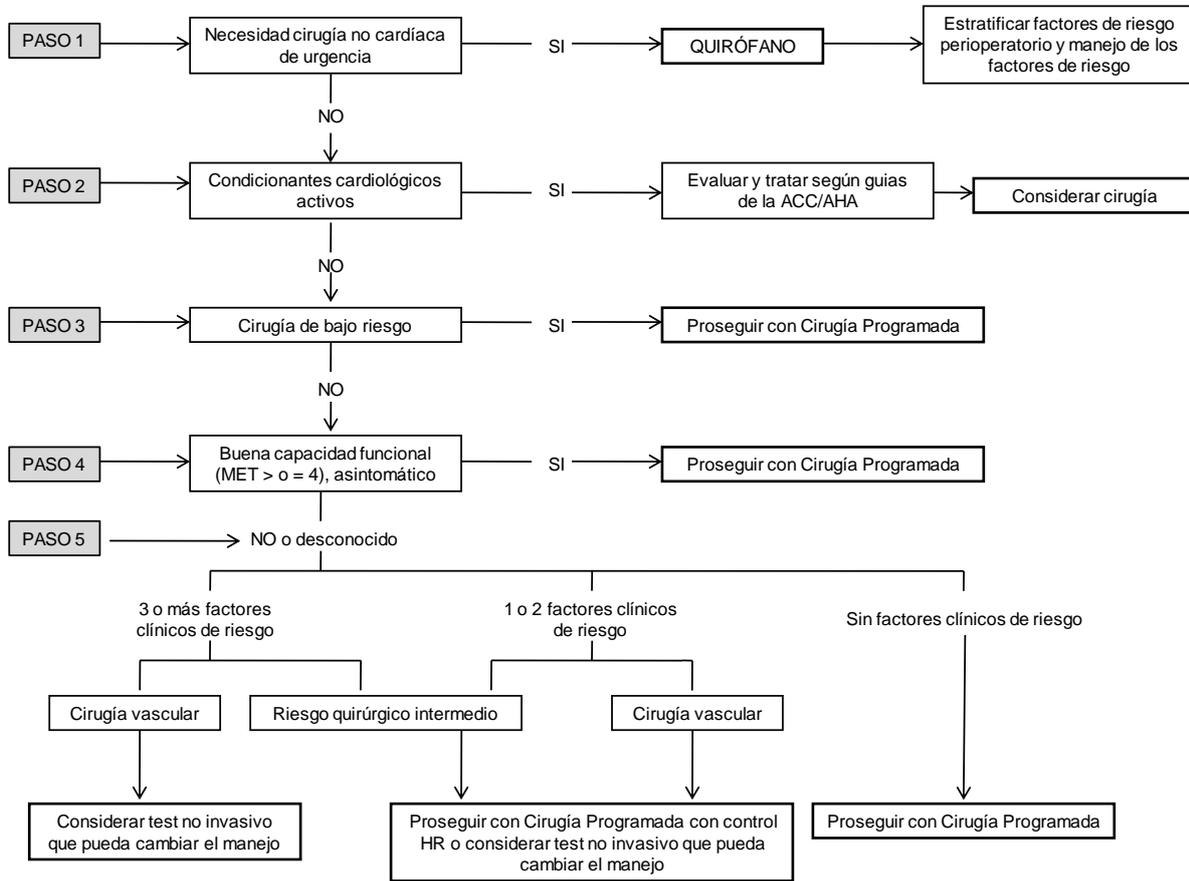


Figura 6

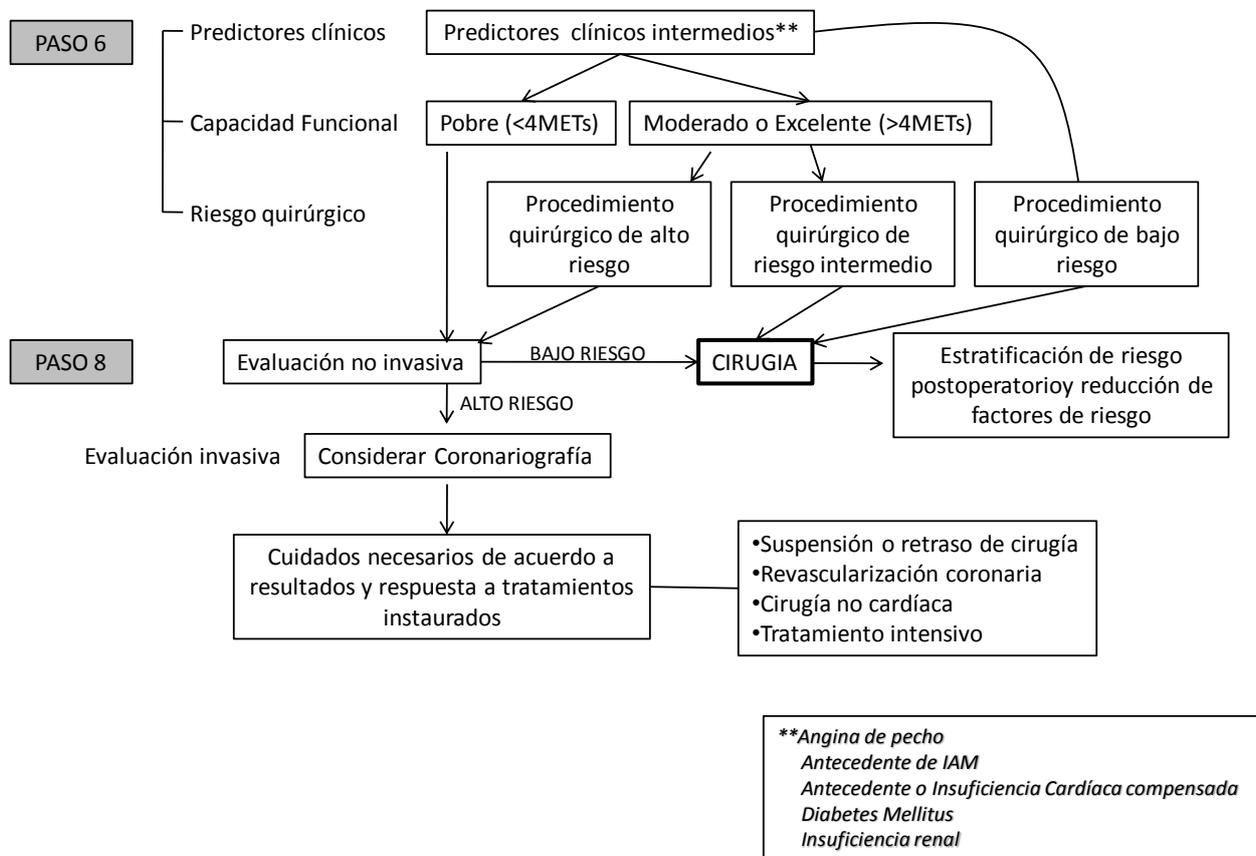
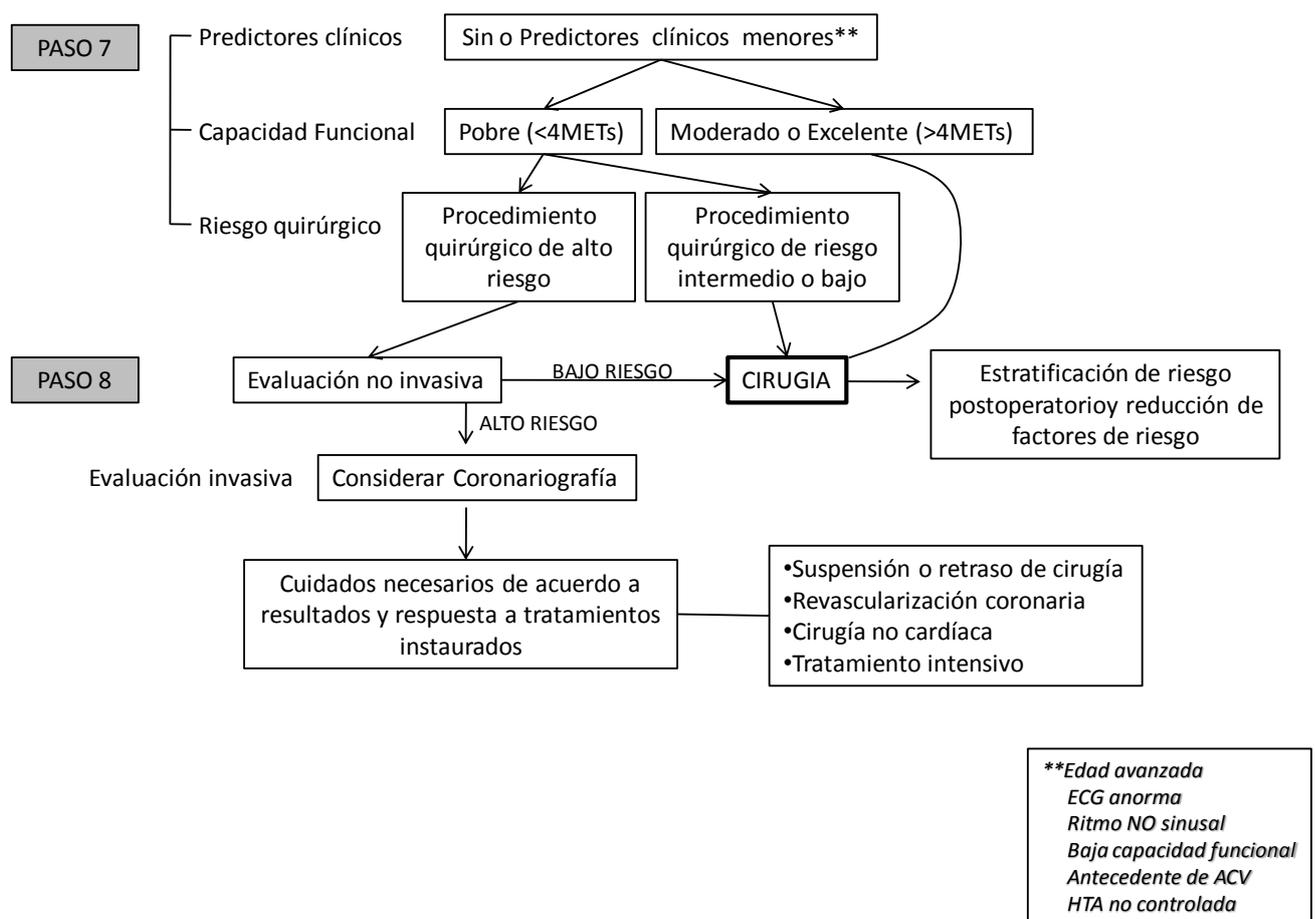


Figura 7



Sin lugar a dudas, la mayoría de las respuestas planteadas son resorte del cardiólogo y por lo tanto las preguntas deben ser referidas a él, pero es bueno que el cirujano, último responsable en conjunto con el paciente, sepa de qué se está hablando y forme parte de la discusión.

Además de la evaluación inicial que incluye el electrocardiograma y en determinadas circunstancias un ecocardiograma, en ocasiones es necesario conocer cuál es el estado funcional del aparato cardiovascular, para lo cual se recurre a pruebas de orden dinámico.

## PRUEBAS DE ESFUERZO

El mecanismo fisiopatológico por el que las mediciones obtenidas en el ejercicio se relacionarían con las complicaciones no está claro. En teoría, al aumentar las demandas funcionales de los sistemas respiratorio, circulatorio y de transporte de oxígeno se pondrían de manifiesto disfunciones no apreciables en las pruebas en reposo y, en el caso de la cirugía de tórax, predecir si existe suficiente reserva funcional para tolerar la intervención.

Los estudios que han analizado el valor de las pruebas de esfuerzo en la predicción del riesgo quirúrgico se pueden agrupar en dos categorías:

- estudios que analizan la tolerancia al ejercicio, es decir, la facultad para hacer cierta tarea, como subir escaleras,

- y estudios que analizan la capacidad de predicción de ciertas variables obtenidas durante la prueba de esfuerzo.

## Estudios de tolerancia al esfuerzo

Varios estudios han analizado el valor predictivo de la realización de una tarea específica como caminar una distancia determinada en un tiempo estipulado<sup>197,198</sup> o subir cierto número de escalones<sup>199</sup>. En un trabajo reciente realizado en Italia, Brunelli A y col<sup>200</sup> retoman esta cuestión, evaluando 533 pacientes que requirieron lobectomía y 107 que fueron sometidos a una neumonectomía, tomando como punto de corte la capacidad para subir por escaleras 12 metros, obtuvieron un valor predictivo positivo para morbilidad del 78% y de mortalidad del 97%. Los autores recomiendan este simple y económico estudio para seleccionar los candidatos quirúrgicos. A su vez recomiendan que aquellos que no sean capaces de completar este estudio sean evaluados con ejercicio cardiopulmonar formal con medición del consumo de oxígeno para optimizar el manejo perioperatorio.

Se puede concluir que los pacientes capaces de consumir dichas tareas, que en la mayoría de los casos requerían esfuerzos vigorosos, tuvieron un riesgo perioperatorio bajo. Los resultados publicados no permiten establecer una relación precisa entre tolerancia y riesgo o un criterio de tolerancia asociado con un riesgo inaceptable de mortalidad. Los estudios que han comparado la capacidad para predecir la morbilidad post-operatoria de las pruebas de tolerancia con las pruebas de función basal ofrecen resultados contradictorios. Ninguno analizó de manera prospectiva la capacidad del método con una muestra suficiente que permita concluir la superioridad o inferioridad de las pruebas de tolerancia con respecto a las pruebas de función basal, como para ser reemplazadas y predecir la mortalidad perioperatoria de manera certera. Sin embargo ante la imposibilidad para realizar pruebas más sofisticadas la tolerancia al ejercicio parece ocupar un lugar, que deberá ser evaluado.

## Consumo máximo de oxígeno

La relación entre el consumo de oxígeno en esfuerzo máximo ( $V.O_2\text{máx}$ ) y el riesgo perioperatorio ha sido el objeto de múltiples estudios desde los años ochenta. Por necesidades de espacio se citan sólo algunos artículos que consideramos más relevantes. Se ha propuesto<sup>201</sup> el uso del consumo máximo de oxígeno como segundo escalón en la valoración del riesgo operatorio -es decir, antes de realizar un centellograma para estimar la función postoperatoria-. A la luz de la información disponible, ésta es una alternativa razonable si se dispone del equipo necesario. En varios estudios<sup>202,203</sup> se ha correlacionado el  $V.O_2\text{máx}$  con la mortalidad de la resección. Bolliger et al<sup>202</sup> publicaron que ninguno de los pacientes que sobrevivieron a la cirugía en su serie tenían un consumo de oxígeno en esfuerzo máximo, predicho postoperatorio ( $V.O_2\text{máx-ppo}$ )  $< 10$  ml/min/kg, mientras que en el artículo de Larson et al<sup>203</sup> un  $V.O_2\text{máx} < 10\%$  separaba a los pacientes que murieron por causas cardiopulmonares de los que no. También se ha correlacionado un  $V.O_2\text{máx}$ <sup>204</sup> con la morbilidad cardiorrespiratoria postoperatoria con un punto de corte de 20 ml/min/kg para el  $V.O_2\text{máx}$  y de 15 ml/min/kg para la captación de oxígeno en el umbral de acidosis láctica ( $V.O_2$  LT).

Puente et al<sup>205</sup>, al estudiar a pacientes con  $FEV1 > 0,8$  l, encontraron una relación entre el tamaño de la resección, el  $V.O_2\text{máx}$  y el  $VO_2\text{máx-ppo}$  y las complicaciones cardiorrespiratorias.

Algunos estudios se han planteado describir las tasas de morbilidad y mortalidad en pequeñas muestras de pacientes considerados inoperables con criterios de función predicha postoperatoria, pero cuyo  $V.O_2\text{máx}$  superaba los 10 ml/min/kg o los 15 ml/min/kg con resultados satisfactorios<sup>206-208</sup>.

No está clara la razón de las discrepancias entre los estudios que han tratado de relacionar el  $V.O_2\text{máx}$  con la morbilidad o mortalidad postoperatorias. En algunos casos pudieron deberse a divergencias en la selección de pacientes que resultaron en diferencias en la función cardíaca o pulmonar de la muestra estudiada. También hay diferencias en el tipo de complicaciones y cómo se definen las mismas, en las que

realmente se presentaron en los pacientes estudiados y en los criterios de diagnóstico. Pudo haber diferencias en la metodología de la prueba de esfuerzo o en la colaboración de los sujetos. Finalmente, pudieron variar los medios aplicados para prevenir y tratar las complicaciones.

### **Umbral de lactato**

En el estudio de Miyoshi et al<sup>209</sup>, el V.O<sub>2</sub> por m<sup>2</sup> de superficie corporal en el que se encontraba una cierta concentración de lactato (20 mg/dl) predecía la mortalidad, aunque no la morbilidad. El mismo grupo describió en un estudio de 31 pacientes que el mejor índice para predecir la mortalidad era el aporte de oxígeno cuando el lactato era de 20 mg/dl.

### **Estudios hemodinámicos en ejercicio**

Los estudios de oclusión de la arteria pulmonar en ejercicio se han indicado desde hace años sin que se haya demostrado su utilidad. Aunque se ha publicado que las variaciones en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo durante el ejercicio se correlacionan con la morbilidad postoperatoria en resección pulmonar<sup>210</sup>, en diversos estudios actuales revisados no hay evidencia de que algún estudio hemodinámico en ejercicio supere a otros estudios menos invasivos para predecir el riesgo, y por tanto no son recomendables.

### **Desaturación con el ejercicio**

Son muchos los estudios que han encontrado una relación entre la desaturación con el ejercicio<sup>211</sup> y el riesgo postoperatorio, aunque otros autores, no encontraron que la desaturación predijera las complicaciones, aunque sí el FEV1-ppo.

La desaturación en ejercicio parece relacionarse con un alto riesgo de complicaciones cardiorrespiratorias. No hay evidencias suficientes para saber si, como criterio, es mejor que otros basados en el V.O<sub>2</sub>máx > 15 ml/min/kg o en las estimaciones de la función postoperatoria del FEV1-ppo o la TLCO-ppo.

### **Modelos de riesgo**

La Sociedad europea de cirujanos torácicos en conjunto con la Sociedad europea de cirujanos cardiotorácicos (European Society of Thoracic Surgeons/ European Association of Cardiothoracic Surgeons) crearon un modelo en el que tuvieron en cuenta múltiples variables, edad, sexo, procedimiento realizado, estado general basado en la clasificación ECOG, grado de disnea, FEV1-ppo, DLCo-ppo, grupo diagnóstico (malignidad vs otros)<sup>212</sup>. El análisis se basó en una población de 27 unidades distintas de cirugía torácica, repartida en 14 países, que abarcó una población total de 3426 pacientes. La mortalidad global fue del 1,9%, siendo del 2% para lobectomía y del 4% para neumonectomía. Lo interesante del trabajo es que el modelo tuvo una correlación del 97%. Este trabajo tiene dos aplicaciones prácticas directas; por un lado el poder predecir cuáles son los pacientes de alto riesgo y poder tomar determinaciones en casos concretos. La segunda es que la mortalidad de cada centro debería ajustarse por estas variables y determinar si la mortalidad alcanzada por el grupo quirúrgico analizado tiene la mortalidad esperable para el grado de complejidad de pacientes operados.

Dicho todo esto es importante que quien aborda el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón tenga como referencia las cifras de morbi-mortalidad, esperable por procedimiento, lo que luego podrá ser ajustado al paciente concreto y motivo de análisis permanente.

Desgraciadamente no se pudo recabar información precisa acerca de todas las características de los pacientes en lo que respecta a evaluación preoperatoria, antecedentes, co-morbilidades y morbi-mortalidad.

La impresión general es que los pacientes que tuvieron complicaciones tenían una edad promedio mayor, mayor proporción de pacientes sintomáticos y con tabaquismo activo. También se observó relación entre el Estadio tumoral y el número de complicaciones. Por último la morbi- mortalidad fue superior para el grupo de pacientes incluidos en neoadyuvancia

## **Resumen de Recomendaciones**

### **Consideraciones generales**

Las consideraciones previamente enumeradas no pueden tomarse como criterios absolutos. No existen límites indiscutibles para la operabilidad del paciente con cáncer de pulmón, y cualquier caso dudoso se debe someter a discusión individualizada por un equipo interdisciplinario en el que participen todos los facultativos implicados en el proceso (cirujanos torácicos, anesthesiólogos, intensivistas, neumólogos, oncólogos...).

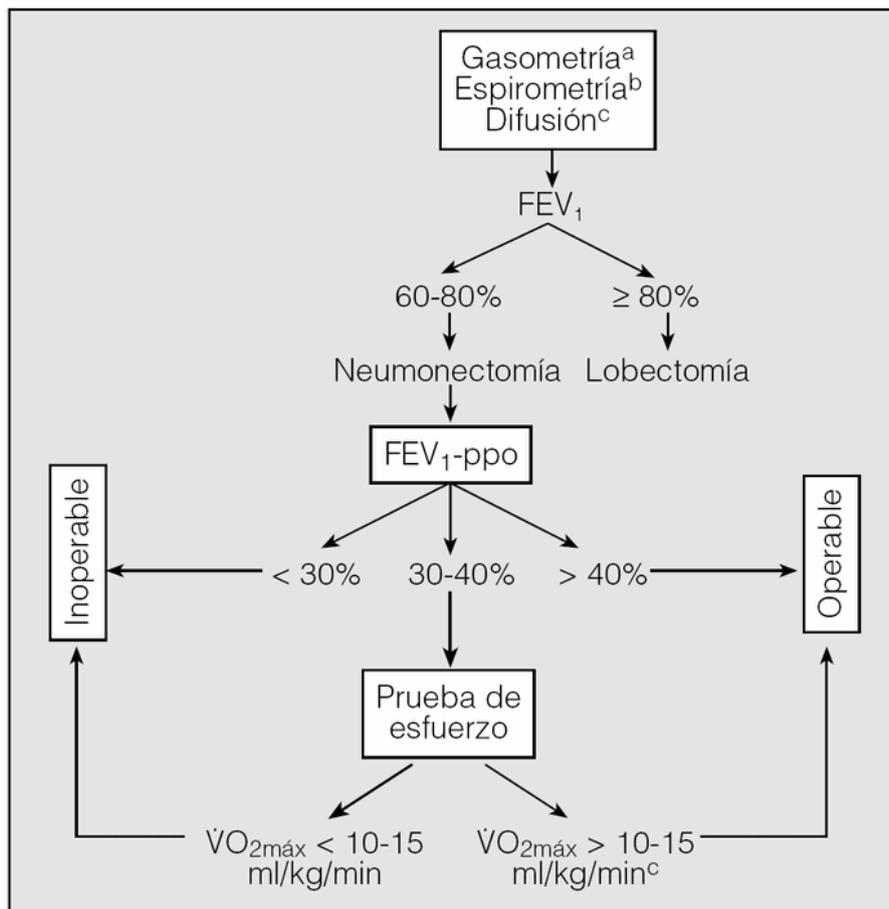
- **Situación general y comorbilidad**

- La edad del paciente, por sí sola, no es una variable que permita decidir la inoperabilidad, sin embargo a mayor edad se deben tomar más recaudos
- En pacientes octogenarios se desaconsejan la neumonectomía y la lobectomía ampliada.
- Se desaconseja cualquier resección pulmonar en pacientes con un índice ECOG-WHO  $\geq 2$  o Karnofsky  $\leq 50\%$ .
- Cualquier comorbilidad con un pronóstico demostrado peor que el del cáncer de pulmón sin tratamiento quirúrgico debe considerarse un criterio de inoperabilidad.
- En presencia de estenosis carotídea o coronaria con indicación quirúrgica, esta cirugía debe realizarse antes de la resección pulmonar.

- **Evaluación de la función respiratoria**

- ◆ Se basa en el algoritmo que continúa:

Figura 8: Evaluación de la Función Respiratoria



FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo;

FEV1-ppo: volumen espiratorio forzado en el primer segundo predicho postoperatorio;

V.O2máx: consumo de oxígeno en esfuerzo máximo.

- Los criterios resumidos en este algoritmo no deben considerarse indiscutibles.
- No existen límites absolutos y cualquier caso dudoso se debe evaluar por un equipo multidisciplinar.)
- Los valores gasométricos no constituyen un criterio absoluto de operabilidad.
- El cálculo de la TLCO es recomendable en todos los casos y obligado en pacientes con disnea no justificable por los volúmenes pulmonares, enfermedad intersticial o quimioterapia de inducción.
- Aunque el paciente pueda considerarse operable, no lo es sin un riesgo importante.
- Todos los pacientes en los que se indique resección pulmonar por cáncer de pulmón deben ser estudiados mediante gasometría arterial y espirometría forzada.
- El estudio de difusión es recomendable en todos los casos y obligatorio en pacientes con patología pulmonar intersticial, disnea no justificable y/o quimioterapia de inducción, independientemente de los valores de los volúmenes pulmonares.
- La función pulmonar debe evaluarse cuando los pacientes están clínicamente estables y con la máxima broncodilatación, después de un período de abstinencia tabáquica. Es obligatorio optimizar el tratamiento farmacológico antes de la cirugía.
- Si el FEV1 es > 80% del teórico no es necesario realizar pruebas adicionales. En las demás situaciones se debe calcular el FEV1-ppo para la resección propuesta.

- Para el cálculo de la función pulmonar postoperatoria se recomienda utilizar el centellograma pulmonar de perfusión con  $^{99}\text{Tc}$  en posiciones PA y AP.
- En su defecto, es aceptable el cálculo basado en el número de segmentos pulmonares funcionantes que se prevé resecar.
- Si la difusión es  $< 60\%$  del valor teórico (o al  $50\%$  para la lobectomía), es necesario realizar otras pruebas para el cálculo de la función pulmonar postoperatoria.
- Si el FEV1-ppo es  $< 30\%$  del valor teórico, se desaconseja la cirugía.
- **Pruebas de esfuerzo**
- En pacientes con FEV1-ppo y/o TLCO  $< 40\%$  se debe indicar una prueba de consumo de oxígeno en ejercicio.
- Un  $\text{V.O}_2\text{máx} \geq 10\text{-}15$  ml/min/kg identifica pacientes operables, aunque con un riesgo operatorio importante.
- Un  $\text{V.O}_2\text{máx} \leq 10\text{-}15$  ml/min/kg contraindica la cirugía de resección pulmonar o la transforma en alto riesgo y debe ser discutida en profundidad.
- No se recomienda ningún estudio hemodinámico invasivo en la evaluación del riesgo de la resección pulmonar.

## MANEJO PERI- OPERATORIO

### ❖ Técnica anestésica

La técnica anestésica adecuada durante la resección pulmonar por cáncer de pulmón es un factor tan importante que modifica significativamente el riesgo del procedimiento. Con un anesestesiólogo experto en este tipo de cirugía, los pacientes considerados de muy alto riesgo pueden someterse a resección pulmonar con relativa seguridad.

- **Fisiopatología:** Durante la toracotomía se producen una serie de modificaciones fisiológicas que pueden agravar una alteración funcional respiratoria previa del paciente.

**Modificaciones de la relación ventilación/perfusión.** El decúbito lateral provoca que el pulmón proclive o suprayacente sea el más ventilado y el declive o subyacente el mejor perfundido, por gravedad. Asimismo, durante la anestesia general se pierde el tono diafragmático, lo que, unido a la posición en decúbito lateral, hace que disminuyan los volúmenes pulmonares debido a la posición más elevada del diafragma. Se reduce así la capacidad residual funcional (CRF) --entre el  $16$  y el  $20\%$ , independientemente del anestésico utilizado--, el volumen de reserva espiratoria y la compliance pulmonar. La capacidad de cierre disminuye en la misma medida que la CRF, por lo que el riesgo de cortocircuito intra- pulmonar es el mismo.

La disminución de la CRF sitúa al pulmón superior en la zona favorable de la curva presión/volumen, es decir, es más elástico y, por tanto, la presión positiva que se produce durante la ventilación mecánica permite que se distienda mejor.

**Ventilación de un solo pulmón.** La cirugía torácica requiere el colapso del pulmón proclive, por lo que en un principio este pulmón deja de ventilar pero mantiene su flujo sanguíneo, que no se oxigena. Por tanto, el gradiente alveolo- arterial de oxígeno aumenta y se produce un incremento del  $20$  al  $30\%$  del shunt o cortocircuito de derecha-izquierda y, con ello, hipoxemia<sup>213</sup>. Ante esta situación el organismo pone en marcha un mecanismo de compensación, la vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>214</sup> que deriva el flujo del pulmón proclive, no ventilado, al declive, ventilado; el shunt disminuye y mejora el intercambio gaseoso. La intolerancia al colapso pulmonar se ha podido sospechar y evaluar preoperatoriamente; sin

embargo, los anestesiólogos pueden utilizar diferentes maniobras para mejorar dicha oxigenación. Entre las más efectivas se encuentra el aumento de la fracción inspiratoria de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>), la insuflación periódica del pulmón colapsado y la presión positiva continua de 5 a 10 cmH<sub>2</sub>O de dicho pulmón colapsado, aunque esto puede interferir con la cirugía<sup>215</sup>

### **De la separación pulmonar a la ventilación unipulmonar.**

Durante la primera mitad del siglo pasado, la cirugía torácica se practicaba en mayor medida para el tratamiento de las infecciones del pulmón. En el tratamiento de la tuber-culosis y de las colecciones infectadas pulmonares, la principal preocupación de los cirujanos torácicos fue evitar que el contenido de un absceso o de la supuración pulmonar contaminara el pulmón dependiente como consecuencia de la posición del paciente en decúbito lateral o por las maniobras quirúrgicas durante la operación. El control de la fístula bronco – pleural y de la hemoptisis fueron las otras situaciones que indujeron a pensar en la conveniencia del bloqueo del pulmón durante la manipulación quirúrgica.

A partir de 1930 se diseñaron innumerables dispositivos. Con ese fin se utilizaron tapones de gasa, sondas con balón o tubos especiales que intubaban selectivamente un bronquio fuente. En 1932 Gale y Waters<sup>216</sup> presentaron un informe preliminar sobre el empleo de un tubo semi- rígido con balón inflable que se introducía “a ciegas” por la tráquea hasta el bronquio fuente. Ellos pensaron que con este método eliminaban la hipoxia, el exceso de dióxido de carbono, el desplazamiento mediastínico y la respiración paradójica; por otra parte, al provocar el colapso del pulmón no dependiente, brindaban al cirujano una excelente exposición y un campo quirúrgico más adecuado con un pulmón inmóvilizado.

Se considera el primer informe sobre la intubación endobronquial y la ventilación unipulmonar para la cirugía torácica.

En 1949 Carlens<sup>217</sup> presentó un tubo de doble luz de goma roja con espolón traqueal para broncoespirometría. Al año siguiente fue utilizado para cirugía torácica. El siguiente paso consistió en la utilización del tubo de doble luz de Robertshaw lo cual significó un avance con respecto al de Carlens, pues para un mismo diámetro externo, ofrecía una menor resistencia al flujo aéreo. Se trataba de tubos de goma roja, siliconados, con balones de alta presión.

A fines de los años 70 ingresaron al mercado diferentes marcas de tubos de doble luz de cloruro de polivinilo. Ofrecían numerosas ventajas con respecto a los utilizados hasta entonces:

- menor resistencia al flujo gaseoso para igual diámetro externo,
- balones de baja presión que disminuyen la posibilidad de lesión de la mucosa de la vía aérea,
- paredes transparentes que permiten ver material purulento o hemático presente en la luz del tubo

A mediados de siglo, con el advenimiento de los agentes antibióticos y el control de las infecciones cambió drásticamente el perfil de la patología prevalente. El final de la segunda guerra mundial significó una disminución brusca del número de las heridas en el tórax. La patología neoplásica alcanzó un lugar preponderante dentro de la patología quirúrgica del tórax.

Las indicaciones para la utilización de estos dispositivos se clasifican aún hoy en absolutas y relativas:

- **Absolutas**

- Aislamiento de los pulmones entre sí para evitar el derrame o la contaminación por infección o hemorragia
- El control de la distribución de la ventilación (en el caso de un fístula bronquial a la pleura o al exterior, o la apertura quirúrgica de una vía aérea mayor)
- y el lavado pulmonar unilateral en el caso de un proteinosis alveolar.

- **Relativas:** abarcan un amplio grupo cuya importancia relativa fue variando con el tiempo pero que hoy estarían justificadas, destinadas a:

- mejorar la relación ventilación – perfusión
- y facilitar el acceso quirúrgico.

La difusión universal de las técnicas endoscópicas en el tórax torna al colapso del pulmón operado en una condición necesaria. De manera que las indicaciones para la utilización de los tubos de doble luz, que como dijimos arriba era evitar la contaminación del pulmón dependiente por material infeccioso o sangre, devinieron en evitar la fuga aérea por la fístula bronquial, mejorar el campo quirúrgico y principalmente restablecer la relación ventilación – perfusión, deteriorada por la fuga de volumen corriente producida por la ventilación de un tubo de luz única.

Los dispositivos para la separación de la ventilación pulmonar que se ofrecen en el mercado son los tubos de doble luz (TDL), y los diferentes tipos de bloqueadores bronquiales (BB), que en el paciente adulto se sintetizan en el Univent®, y en el Arndt®

- Los tubos de doble luz son los más utilizados. Permiten la ventilación de ambos pulmones por separado. Se puede, en cualquier momento de la cirugía, ventilar el pulmón no dependiente y volver a colapsarlo. Facilita el escurrimiento espontáneo o la aspiración de fluidos (secreciones, sangre, etc.) por cualquier luz, pero de particular importancia es la aspiración que corresponde al pulmón no dependiente. Los hay de distinto calibre: 41, 39, 37, 35, 28 y 26 French. Se puede visualizar su posición con un fibrobroncoscopio adecuado.

- Los bloqueadores bronquiales son, básicamente, sondas delgadas con un balón inflable en un extremo que se desplazan a través de un tubo endotraqueal común en el caso de los de Arndt®, y por la pared de un tubo endotraqueal especial en el Univent®. Es mandatorio constatar la ubicación del balón con un fibrobroncoscopio en ambos dispositivos. La ventaja de los bloqueadores bronquiales es que permiten un bloqueo más distal y selectivo de la vía aérea, en caso de ser necesario. Así mismo, en el paciente que está intubado, o que va a requerir continuar con intubación orotraqueal en la sala de cuidados intensivos o recuperación post- operatoria, en el caso de los bloqueadores bronquiales no es necesario cambiarle el tubo.

- El desarrollo y el conocimiento de la fisiología pulmonar que tuvo lugar desde entonces llevó a determinar la conveniencia de la separación de la ventilación con el objeto de optimizar el intercambio gaseoso, deteriorado por la fuga de volumen corriente que se produce al abrir la vía aérea durante la cirugía y por lo tanto, proporcionar una condición más segura para el paciente.

- El conocimiento de la fisiología de la circulación pulmonar y los aspectos relacionados con la distribución de la ventilación en el pulmón, en el sujeto en decúbito lateral y con el tórax abierto, permitió un manejo anestésico más confiable.

- A su vez, condujo a que los límites de la operabilidad, es decir, la capacidad del paciente de sobrellevar la cirugía, se extendieran, y se admitiera ofrecer la posibilidad quirúrgica a una población que, hasta entonces, permanecía excluida de ella, por razones funcionales exclusivamente.

De todas maneras, hoy contamos con suficiente evidencia de que la ventilación unipulmonar, de no poner en práctica una delicada estrategia ventilatoria, produce lesión en el pulmón dependiente. Factores como el volumen corriente, la presión pico en la vía aérea, la presión plateau, deben estar dentro de parámetros seguros.

- Manejo de un volumen corriente adecuado,
- que produzca una presión pico segura
- y una presión plateau no agresiva;
- la utilización de presión positiva de fin de espiración para evitar el colapso alveolar;
- un fracción inspirada de oxígeno no mayor de un 50%,

son todas condiciones a tener en cuenta toda vez que se instaure una ventilación unipulmonar.

A su vez esta estrategia deberá adaptarse a la condición preexistente del paciente.

- Las características de la relación inspiración –expiración y el modo ventilatorio deberá ser analizado de acuerdo a si el paciente presenta una espirometría con patrón obstructivo o restrictivo.
- Es de primordial importancia la terapia antineoplásica previa a la cirugía. En los últimos años se ha comprobado que aquellos pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia (o ambas), tienen mayor predisposición a desarrollar una injuria pulmonar en el postoperatorio.

Asimismo, en el pulmón no dependiente se induce a una injuria proporcional al tiempo que permanezca colapsado. Durante ese lapso, el colapso del pulmón produce isquemia y liberación de mediadores biológicos, lo que se agrega a la agresión generada por la propia instrumentación quirúrgica del tejido. Al reiniciar la ventilación del pulmón colapsado, se desarrolla un fenómeno de isquemia –reperusión que puede colaborar en el desarrollo de una injuria pulmonar aguda.

### **Conclusión:**

Como conclusión podemos decir que las nuevas técnicas de ventilación uni- pulmonar han significado un enorme avance y una ayuda invaluable para el cirujano torácico; sin esta ayuda el desarrollo de las técnicas videotoracoscópicas hubiera sido casi imposible, sin embargo su utilización no está exenta de riesgos y su manejo no se remite tan solo a disponer de un anestesiólogo con habilidad para la intubación sino que es necesario contar con un entrenamiento completo para el abordaje global de estos pacientes.

### **❖ Dolor intra y postoperatorio**

La apertura del tórax, con la retracción de tejidos, la eventual resección, la segura injuria del nervio intercostal, la irritación pleural, y una posible fractura costal o luxación costo – vertebral y condrocosto- esternal durante la cirugía, tiene como consecuencia la generación de dolor, que de no ser tratado, llevará a una complicación postoperatoria o a la prolongación de la permanencia del paciente en el ámbito hospitalario.

Desde los comienzos de la cirugía torácica se ha conocido que el paciente con dolor luego de la cirugía torácica tiene limitada la inspiración profunda, presentando una respiración superficial y con un mecanismo espiratorio activo, lo cual impide la eliminación de secreciones. A su vez, la disfunción diafragmática produce una disminución de la capacidad residual funcional, propende a la formación de atelectasias que, conjuntamente con la retención de secreciones llevan a un aumento del cortocircuito – con baja saturación de oxígeno – y al aumento de la incidencia de neumopatías.

Hoy conocemos con mayor detalle los mecanismos fisiopatológicos de producción y perpetuación del estímulo doloroso. En la incisión se produce liberación de mediadores químicos que se traducen como estímulos eléctricos. Éstos son transmitidos por el nervio intercostal hacia el asta posterior de la médula espinal, donde se lleva a cabo la sinapsis con neuronas de rango dinámico amplio y posteriormente ascienden a las estructuras superiores. El paciente despierto vive este estímulo como displacentero, lo cual ayuda a perpetuarlo.

Aún en el paciente bajo anestesia general, si no son bloqueados, estos estímulos producen la activación del eje hipotálmo – hipofisario con activación del simpático y una respuesta adrenal: aumento de catecolaminas, cortisol; liberación de hormonas adenocorticotrófica, hormona antidiurética, aldosterona; aumento de la renina y la angiotensina II, con retención de agua y sodio, producción de ácido láctico, entre otras.

Como se verá el mecanismo es más complejo que la simple percepción de dolor por parte del paciente.

En el intraoperatorio, las consecuencias de estos cambios en el aparato cardiovascular, se pueden manifestar en un aumento de la frecuencia cardiaca, arritmias o aún infarto de miocardio.

En el postoperatorio se agrega la posibilidad del incremento de las complicaciones respiratorias detalladas arriba, que contribuyen a su vez en la producción de eventos cardiovasculares.

Al mismo tiempo incide sobre:

- la coagulación llevando a un estado de hiper-coagulabilidad.
- El tránsito digestivo se hace más lento.
- Se puede producir retención urinaria.
- Tiene un impacto negativo sobre el sistema inmunitario.

Las consecuencias del dolor intra y postoperatorio se acoplan a aquellas de una inadecuada estrategia ventilatoria, y de una cirugía prolongada para facilitar el desarrollo de una complicación postoperatoria, y una injuria pulmonar aguda.

Por lo tanto, el dolor, específicamente en cirugía torácica, debe ser atacado de manera multi-modal planificada, en las diferentes etapas de la cirugía. Antes de la incisión contamos con medicación que colabora a reducir la respuesta inflamatoria (corticoides, agentes analgésicos no esteroides), bloqueadores de los receptores N – metil – D – aspartato. El recurso que ha mostrado mayor efectividad es el bloqueo de los impulsos nerviosos en el nervio periférico, sea a nivel intercostal, paravertebral o epidural. La colocación de un catéter en el espacio peridural y el suministro de anestésicos locales por esa vía ha devenido en el procedimiento estándar para la prevención y/o disminución del dolor intra y postoperatorio. Conjuntamente con los anestésicos locales, por el catéter peridural se pueden suministrar opiáceos (morfina, fentanilo, etc.) que modulan los estímulos nociceptivos, disminuyendo los requerimientos de anestésicos locales, sobre todo en el postoperatorio. La clonidina epidural, un  $\alpha 2$  – agonista adrenérgico-, contribuye con el efecto analgésico. La dosis inicial de anestésico local debe darse previo a la incisión de manera de obtener la anulación de la respuesta al estímulo nociceptivo quirúrgico. Este bloqueo debe ser mantenido durante la operación. En el postoperatorio puede administrarse una solución débil de anestésico local con un opiáceo por vía epidural, mientras que por vía intravenosa se complementa con un agente anti – inflamatorio no esteroide y un bloqueador NMDA.

Hay informes que destacan que los pacientes que presentan menor dolor en el intra y postoperatorio, tiene menor incidencia de dolor postoperatorio crónico.

Debe tenerse muy presente que el dolor crónico tiene una alta incidencia luego de una toracotomía y por lo tanto todos los recaudos destinados a disminuir su frecuencia serán de gran beneficio para la población quirúrgica.

## ❖ OTRAS CONSIDERACIONES

El equipo quirúrgico que aborde el tratamiento de esta patología debe contar con cierta infraestructura, tanto en lo que hace a equipamiento y recurso humano, como se detalla a continuación:

- ♣ Prevención de la trombosis venosa, con la utilización de botas y bombas de compresión neumática en miembros inferiores, previo a la inducción anestésica
- ♣ Control de la presión arterial de manera invasiva
- ♣ Colocación de sonda vesical
- ♣ Control en el post- operatorio en Unidades de Cuidados Intensivos, con monitoreo cardiaco
- ♣ Enfermería entrenada en manejo del dolor y del catéter peridural, en base a opioides
- ♣ Equipo de kinesiología habituada al manejo de estos pacientes: ejercicios y tos kinésica

- ♣ Movilización activa
- ♣ Antiagregación plaquetaria

## ❖ CONCLUSIÓN:

Los resultados finales en la cirugía del cáncer de pulmón, como en cualquier otra patología, es la resultante de múltiples factores y los grupos quirúrgicos deben realizar la selección del paciente acorde a la complejidad e infraestructura con que se dispone en el centro en que actúan. Como es sabido la morbimortalidad ajustada por característica de los pacientes tratados es menor en los centros académicos y universitarios, que cuentan con programas de entrenamiento, y cirujanos torácicos que tratan con habitualidad esta patología.

Al analizar nuestra experiencia constatamos que al dividir la mortalidad registrada entre el tercer período y la suma del primer y segundo período se logró descender de un cifra inicial del 5,7 al 4,4%, a pesar de haber aumentado la complejidad de las patologías y de los pacientes tratados.

## TRATAMIENTO QUIRURGICO

### - ABORDAJE QUIRÚRGICO

Dadas las características de este Relato me ceñiré a describir los principios básicos y generales del abordaje quirúrgico en el cáncer de pulmón.

En primer lugar y luego de haber realizado una correcta selección del paciente siguiendo los principios enumerados en diagnóstico, estadificación, evaluación preoperatorio y perioperatoria se procederá al abordaje quirúrgico

#### **Breves notas históricas:**

Tratando de ser lo más breve posible con quiero dejar de referirme a las dificultades históricas que presentó el abordaje de la cavidad torácica, considerando la fisiología pulmonar, en especial la natural tendencia al colapso frente a la presión atmosférica, y por lo tanto el acceso y la resolución de la patología torácica ha significado desde antiguo un desafío permanente.

La apertura de la cavidad torácica se evitaba ya que la misma constituía una complicación fatal, el neumotórax abierto. Tuffier en 1891 realizó la primera resección pulmonar utilizando un abordaje extrapleural. Sauerbruch desarrolló una cámara con presión negativa en 1904, la que fue utilizada durante varios años, hasta la utilización de la presión positiva.

No podemos dejar de mencionar aquí la enorme contribución en la Argentina del Doctor Alejandro Posadas<sup>218</sup>. Nacido en Saladillo, Provincia de Buenos Aires, el 28 de diciembre de 1870. En 1895 inaugura la cirugía torácica endocavitaria, al idear un método que consistía en el arponamiento pulmonar a través de una vía de acceso que preconizaba el cirujano francés Edmond Delorme. Mediante el uso de este procedimiento impedía el neumotórax espontáneo y fue aplicado para el tratamiento quirúrgico de la hidatidosis pulmonar con pleura libre.

En 1898 presentó su tesis para el cargo de Profesor Suplente de Cirugía: "Cirugía del pulmón (lesiones asépticas).

Filmó la primera película de una operación quirúrgica en el mundo, la que se realizó en el Hospital de Clínicas y que debió efectuarse al lado de una ventana para aprovechar la luz natural. Esta cirugía fue la de un quiste hidatídico de pulmón.

Fue un gran inspirador de vocaciones, y sus discípulos dirigieron los destinos de la cirugía argentina durante las tres primeras décadas de siglo XX: Rodolfo Rocatagliata, Enrique Finochietto, Pedro Chutro y José Arce. Este último tuvo a su vez una gran influencia en la formación de Mario Brea.

La historia es tan reciente que existen hoy cirujanos en actividad y que han gozado de las enseñanzas de los pioneros de la cirugía torácica en la Argentina como Eduardo Trigo, Ángel Bracco, Alejandro Villegas, entre tantos otros. Remito al lector al excelente Relato Oficial del Doctor E Saad<sup>1</sup>.

La toracotomía posterolateral fue desarrollada para realizar las resecciones pulmonares, las cuales fueron perfeccionándose de la mano de las directivas de Gramham, Archibald, y Nissen entre otros. Precisamente fue el Doctor Evarts A. Gramham quien el 5 de abril de 1933 realizó la primera neumonectomía por cáncer de pulmón en el Barnes Hospital, Saint Louis, Missouri, Estados Unidos. El paciente era un ginecólogo de Pittsburg, Pensilvania y sobrevivió a la histórica intervención, a pesar de padecer un cuadro de 7 meses de evolución, el cual fue diagnosticado a través de la segunda broncoscopia rígida, como un carcinoma epidermoide, al ingreso del bronquio del lóbulo superior izquierdo. El curso post-operatorio fue tórpido ya que el paciente requirió drenaje de un empiema pleural y una segunda reintervención que consistió en una toracoplastia. El paciente ejerció la medicina durante 24 años más.

Gramham curiosamente se había transformado en un crítico acérrimo e irónico de las opiniones de Ochner, quien aseveraba que existía una relación entre tabaquismo y cáncer de pulmón, enfermedad considerada muy poco común en esa época.

La técnica fue rápidamente mejorada por Edgard Archibald, del Royal Victoria Hospital, Montreal, Canadá y William Reinhoff del Johns Hopkins Medical School, Baltimore, Estados Unidos, quienes depuraron la técnica al realizar la ligadura por separado de cada uno de los pedículos vasculares, lo que trajo aparejado un curso postoperatorio más benigno<sup>219</sup>.

La toracotomía posterolateral es aún hoy día considerada la toracotomía universal y es aplicable a una gran variedad de procedimientos. De hecho en la encuesta realizada a los miembros de la Sociedad Argentina de Cirugía Torácica, en virtud de este Relato, para la enorme mayoría es la vía de abordaje elegida a la hora de resear un cáncer de pulmón

Sin embargo esta toracotomía posterolateral, de la mano del desarrollo del tubo de luz de doble luz, y la combinación con técnicas toracoscópicas contribuyeron a desplazar la toracotomía universal por incisiones oligotraumáticas. Tal es el caso de la toracotomía limitada (muscle sparing thoracotomy), la que ofrece las siguientes ventajas:

- Menor injuria de la pared torácica
- Menor riesgo, en especial para aquellos pacientes con función respiratoria limítrofe,
- Campo quirúrgico adecuado, particularmente si se acompaña de aparatos de videoscopia
- Resultados cosméticos superiores
- Recuperación postoperatoria más rápida

En la Argentina desde los trabajos iniciales del Doctor Hurtado Hoyo se ha popularizado la toracotomía axilar, con sus distintas variables. En nuestros servicios es muy común el uso de la toracotomía anterolateral oblicua, adaptación de la toracotomía axilar, la que particularmente en la mujer queda oculta bajo el surco submamario, con resultados estéticos satisfactorios. La encuesta mencionada más arriba, mostró que la toracotomía más utilizada como dije más arriba fue la toracotomía posterolateral seguido por el uso de la toracotomía axilar con sus distintas variables.

En la década del 90 existió un impulso a favor de la esternotomía abogando por un mejor manejo del dolor y una menor caída de la función respiratoria postoperatoria, sin embargo su uso es en extremo infrecuente.

En ocasiones excepcionales se puede recurrir a incisiones que combinan la apertura del esternón, asociada a una toracotomía anterolateral (Hemiclamshell) o bien la toracotomía bilateral asociado a una esternotomía transversa (Clamshell). Esta incisión fue utilizada inicialmente en cirugía cardíaca, pero luego fue desplazada cuando Milton describió la esternotomía vertical en etapa tan temprana como el año 1897.

El abordaje quirúrgico debe cumplir con ciertos requisitos:

- Debe seguir los principios oncológicos
- Se debe intentar siempre la resección completa del tumor junto a los ganglios linfáticos intrapulmonares.
- La resección considerada estándar es la lobectomía, pudiendo en ocasiones ser necesaria la neumonectomía.
- Se debe evitar la transección del tumor, lo que permitirá disminuir la posibilidad de siembra tumoral
- La resección en bloque que incluya estructuras involucradas, como pared torácica, es preferible a la resección en forma separada.
- La evaluación de los márgenes quirúrgicos debe realizarse, toda vez que sea posible mediante la presencia del anatomopatólogo durante el mismo acto quirúrgico. Esto debe incluir el margen de sección bronquial, los pedículos vasculares, y cualquier otro margen sospechoso por la cercanía del tumor.
- Todos los ganglios linfáticos deberían ser resecados para su evaluación patológica. Los mismos deben ser identificados de acuerdo al mapa ganglionar vigente de la International Association Study of Lung Cancer.
- El vaciamiento ganglionar es preferible al muestreo.
- La resección con finalidad paliativa está rara vez indicada y solamente se indica en situaciones especiales, con la finalidad de aliviar los síntomas presentes o previnientes:
  - o Absceso de pulmón distal a un tumor obstructivo, que no responde a tratamiento médico
  - o Hemoptisis masiva
  - o Compromiso masivo de la pared torácica.
- Se deben registrar los resultados obtenidos por el grupo tratante, consignándose distintos indicadores:
  - o Tasa de Toracotomías exploradoras
  - o Tasa de Toracotomías fútiles
  - o Tasa de N2 inesperado (hallazgo intraoperatorio o anatomopatológico)
  - o Mortalidad
  - o Morbilidad
  - o Tasa de recurrencia (local y a distancia)
  - o Supervivencia global
  - o Tratamientos adyuvantes instaurados.

Es importante que cada grupo quirúrgico analice sus propios datos. Estos datos serán analizados a la luz de otras experiencias nacionales e internacionales.

Existen otros indicadores que aún hoy día, no están lo suficientemente desarrollados, y por lo tanto no han sido validados. Dentro de estos el que busca insistentemente un lugar es aquel que tiene que ver con los marcadores de calidad de vida (Quality of Life- QOL), sobre los que no existen hoy instrumentos universalmente aplicables, sin embargo al explorar la literatura se prevé un desarrollo importante en esta área en un futuro próximo.

## **- GENERALIDADES**

Si bien la estadificación evalúa los estadios de acuerdo a su TNM, es práctico desde un enfoque quirúrgico dividirlo en estadios iniciales, lo que agrupa al estadio I y II, o sea básicamente sin compromiso ganglionar mediastínico identificable en el preoperatorio y estadios avanzados que incluyen los Estadio IIIA, IIIB y IV.

Dentro de este segundo grupo, otro conjunto importante lo constituyen aquellos pacientes que tienen compromiso ganglionar (N2 o N3) que quedan agrupados dentro del Estadio IIIa y IIIb, y que se agrupan en la bibliografía como tumores localmente avanzados, aquí también se pueden incluir los tumores con compromiso de estructuras de difícil manejo. Además de los tumores localmente avanzados hay que

considerar a un conjunto muy voluminoso cual es el cáncer de pulmón avanzado, que salvo excepciones quedan excluidos del tratamiento quirúrgico.

La estrategia actual en el tratamiento en el cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas depende de la estadificación clínica. La resección quirúrgica es la primera línea de tratamiento para los Estadios I y II. Aproximadamente el 30% de los pacientes con el tipo no microcítico presenta enfermedad localmente avanzada. De todas maneras algunos pacientes con Estadio III pueden beneficiarse con un abordaje quirúrgico.

Se puede decir que salvo contadas excepciones no han sido mucho los cambios alrededor del enfoque estratégico de cáncer de pulmón, en las últimas décadas, diría que los avances se han presentado en una mejor estadificación preoperatorio y un tendencia a técnicas de resección más seguras y menos traumáticas.

#### - **Indicadores:**

##### ♣ **Toracotomía exploradora:**

En la mayoría de las series se registra una tasa por lo general inferior al 5%.

En nuestra experiencia la tasa de toracotomías exploradoras fue muy baja, tan solo del 1,3% del total, y se trató de 5 pacientes, de los cuales 2 pertenecían a los pacientes tratados previamente con terapia de inducción (neoadyuvancia), lo que determinó para este grupo una índice de exploraciones sin resección del 4,76%, muy superior al registrado para los pacientes sin tratamiento previo 0,87%.

##### ♣ **Toracotomías fútiles:**

Hoy se le da mucha importancia a la así llamada toracotomía fútil, la que ya fue explicada.

Es un buen indicador de la excelencia llevada a cabo en la estadificación. En nuestro caso dado la diversidad que incluye este punto fue muy difícil extraerlo de los registros retrospectivos. De todas maneras creo que es interesante que empiece a ser tenido en cuenta como indicador de calidad

##### ♣ **Tasa de N2 Inesperado**

Como vimos en el análisis de la estadificación existe una diferencia entre N2 subestimado y N2 inesperado, aunque la diferencia no es fácil de definir.

En nuestra serie, sobre 386 pacientes, luego de excluir 8 tumores carcinoides y 42 pacientes tratados de manera inicial con terapia de inducción, quedaron para el análisis 336 pacientes. De estos 311 fueron considerados N0 en la presentación inicial, y se demostró compromiso ganglionar N1 en 50 pacientes o sea el 16% y N2 inesperado en 34 pacientes o sea el 10,9%,

Por distintas razones no se realizó mediastinoscopia en el 74,3% de los mal catalogados como N0 pero que finalmente demostraron compromiso ganglionar. En aquellos en los que las mediastinoscopia resultaron en falso negativo 6 de los 8 casos el tumor estaba localizado del lado izquierdo.

En los casos en los que se contó con el dato del tamaño del tumor en la anatomía patológica se observó que en solo 3 pacientes existió compromiso N2 si el tumor tenía menos de 2 cm. En 16 pacientes el promedio de los tumores fue de 3,56 y osciló entre 2,2 y 8 cm; en 2 casos entre 3 y 5 cm, en 3 pacientes los tumores fueron ubicados en la categoría mayor a los 5 cm y por último 2 se presentaron como infiltrados lobares.

Al evaluar el promedio del tamaño de los tumores de acuerdo al N patológico (pN) se observó que los pN0 tenían un promedio de 2,39 cm, los pN1 2,76 centímetros y los pN2 3,21

En conclusión y a la luz de lo dicho, creemos que:

- no debe obviarse la mediastinoscopia en tumores de más de 2 cm de diámetro,
- y debe agregarse mediastinoscopia anterior para explorar los grupos 5 y 6 en tumores localizados en el lado izquierdo.

- Sistemáticamente tratamos de realizar mediastinoscopia en los tumores del lóbulo inferior izquierdo.

### ♣ Mortalidad

Como ya se analizó en otras partes de este Relato la mortalidad global para los pacientes tratados inicialmente con cirugía fue del 5,27%, fue nula en los 113 pacientes que conformaron el Estadio IA y de 1,9% en los Estadios IB. La misma ascendió al 6,6% si analizamos a los pacientes en el Estadio IIIA. Al observar los Estadios iniciales (Estadio I y II) estos tuvieron una tasa de mortalidad 4,5% que fue muy inferior al 7,7% registrado en los pacientes en Estadios avanzados (Estadio III y IV). También se observó una mortalidad elevada en los pacientes sometidos a terapia de inducción preoperatorio, lo que este caso fue de 10%.

La mortalidad de acuerdo al tipo de resección pulmonar, la oportunidad del tratamiento y el estadio tumoral se observa en las siguientes tablas

Tabla N° 26: Mortalidad de acuerdo a Tipo de Resección

Tipo de Resección	N	Mortalidad	%
Lobectomía	333	14	3,7
Neumonectomía	18	1	5,5
Segmentectomía	22	2	9,1
Toracotomía Exploradora	5	0	0
Total	378	17	4,49

Tabla N° 27: Mortalidad de acuerdo a la oportunidad

	N	Mortalidad	%
Sin terapia de Inducción	336	13	3,86
Terapia de Inducción	42	4	9,52
Total	378	17	4,49

Tabla N° 28: Mortalidad de acuerdo al Estadio tumoral

Estadio	N	Mortalidad	%
IA	113	0	0
IB	52	1	1,9
IIA	48	5	10,4
IIB	30	5	16,6
IIIA	60	4	6,7
IIIB	6	2	33,3
IV	12	0	0
TOTAL	321	17	5,29

### ♣ Morbilidad:

Los datos con respecto a la morbilidad no pudieron ser obtenidos de manera retrospectiva en todos los casos. Se logró obtener datos en 370 pacientes, sobre estos se constató algún tipo de complicación en el 27% de los casos.

Tabla N° 29: Morbilidad de acuerdo a Tipo de Resección

Tipo de Resección	N	Mortalidad	%
Lobectomía	328	87	26,5
Neumonectomía	18	3	16,7
Segmentectomía	19	7	36,8
Toracotomía Exploradora	5	3	60,0
Total	370	100	27,0

Tabla N° 30: Morbilidad de acuerdo a la oportunidad

	N	Mortalidad	%
Sin terapia de Inducción	328	85	25,91
Terapia de Inducción	42	15	35,7
Total	370	100	27,0

Tabla N°31: Morbilidad de acuerdo al Estadio tumoral

Estadio	N	Mortalidad	%
IA	124	26	18,3
IB	62	16	25,8
IIA	53	12	22,6
IIB	33	10	30,3
IIIA	76	28	35,9
IIIB	8	5	62,5
IV	14	3	21,4
TOTAL	370	100	27,0

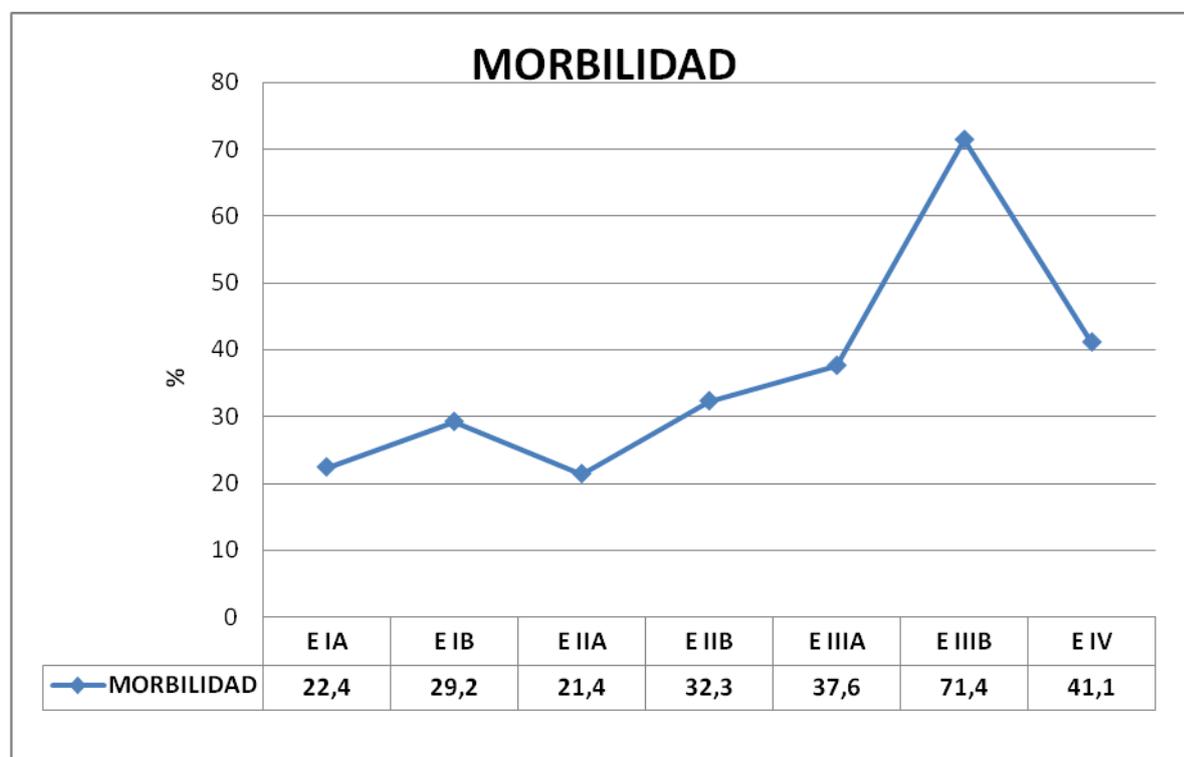


Gráfico 4: Morbilidad por Estadios

## - ESTADIOS INICIALES (Estadios I y II)

La cirugía es el tratamiento de elección, en los Estadios clínicos iniciales, obviamente en aquellos pacientes que están en condiciones físicas de ser sometidos a una resección quirúrgica, punto que será desarrollado más adelante.

Al analizar los resultados con el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón se debe expresar claramente cuáles son las características del grupo tratado, cuál es el grado de co- morbilidad, la mortalidad, y la morbilidad esperada por el procedimiento.

Los resultados estarán influidos por dos características distintas

- por un lado las características que hacen a los factores pronósticos relacionados con el tumor
- y por otro el riesgo y la expectativa de vida del paciente.

En cuanto a los factores relacionados con el tumor influyen el tipo histológico, el tamaño, y otros factores que son más difíciles de encuadrar como son la invasión vascular, la invasión linfática, el grado de diferenciación celular, etc. También se sabe que factores como la edad, el sexo, el hábito tabáquico, la sintomatología influyen en el pronóstico del punto de vista biológico<sup>220</sup>. En un estudio realizado recientemente en Japón se analizan los resultados del tratamiento quirúrgico de cáncer de pulmón comparando distintos períodos de tiempo entre 1979 y 2008. Con excepción de un período inicial de 10 años (1979-1988) fueron evaluados lapsos de 5 años. Se observó un incremento constante del número de tumores resecaados, desde un volumen inicial de 167 casos en los primeros 10 años hasta 429 en los últimos 5 años analizados. El promedio de edad mostró un incremento con el transcurso de los años, lo que seguramente se relaciona con la tendencia a no negar una conducta quirúrgica al grupo de mayor edad. También se observó un aumento en la proporción de mujeres operadas en los últimos períodos, así como un aumento de adenocarcinomas. Quizá lo más llamativo es el gran aumento de los Estadios tempranos a expensas de los Estadios I, que pasaron de una contribución del 16,2% al 52%. También fue diferente el promedio del tamaño de los tumores resecaados: 36 mm.; 37,3; 37,9; 33,1 y finalmente en el último período de 26,8 mm. La supervivencia a 5 años, durante los cinco períodos observados, mostró un marcado incremento 34,1; 44; 44,9; 65,4 y 76,5% respectivamente. Como es lógico pensar esto fue a expensas del pronóstico para el Estadio IA al comparar la supervivencia a 5 años entre los distintos períodos con una tasa del 70% en el primer período y una tasa del 88,7% en el quinquenio 2004-2008.

En un estudio japonés se compararon las tasas de supervivencia<sup>221</sup> a 5 años en el período 1989, 1994 y 1999, logrando un crecimiento desde cifras inicial de un 47,8, aumentando a 52,3 en el segundo período y 62% respectivamente en el tercero.

Los autores concluyen que el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ha mejorado considerablemente en los últimos años; el aumento del número de pacientes con adenocarcinomas en estadios tempranos podría influir en estos datos.

Por lo tanto el diagnóstico temprano permanece como un factor clave para mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón tratados a través de un tratamiento quirúrgico.

Este incremento en la expectativa de vida luego de la cirugía, se ha asociado a otros factores que deben ser considerados. La supervivencia a largo plazo es mayor cuando el paciente es evaluado por un Servicio de Cirugía Torácica, los estudios han mostrado que un más exhaustivo cumplimiento de las normas de evaluación preoperatoria así como una más correcta estadificación intraoperatoria va de la mano de una mayor expectativa de vida en aquellos pacientes tratados por cirujanos torácicos, si se los comparaban con los tratados por cirujanos cardiovasculares y cirujanos generales (hazard ratio, 0.89; 99% confidence interval, 0.82 to 0.97)<sup>222</sup>

El tamaño de tumor ha sido rejerarquizado en los últimos años, incluso en la nueva estadificación de la IASLC fue determinante en cambios puntuales de estadio. Los estudios ya mencionados de C

Henschke<sup>55,67</sup> han mostrado diferencias significativas, en la supervivencia cuando se analiza exclusivamente el tamaño del tumor.

La experiencia del Hospital Británico mostró también coincidencias con esos estudios, siendo para nosotros los 15 mm, el mejor punto de discriminación.

En lo que respecta a las características propias del paciente distintos modelos de complejidad de la población tratada han sido propuestos. Tal es el caso del Possum (Physiologic and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity), el CPRI (Cardiopulmonary Risk Index) o el EVAD scoring system, que tienen en cuenta distintos factores, habitualmente, la edad, la capacidad respiratoria, factores cardiovasculares, que permitan predecir la morbi/ mortalidad esperada en grupos comparativos.

La expectativa de vida basada en la edad y en las co- morbilidades deben ser analizadas antes de someter a un paciente a una resección quirúrgica, incluso en estadios tempranos. Esto es particularmente evidente en pacientes con enfermedades de pronóstico reservado como estadios avanzados de EPOC, miocardiopatía dilatada o incluso fibrosis pulmonar avanzada, en donde el pronóstico está dado más bien por su enfermedad previa que por el pronóstico del cáncer de pulmón por su enfermedad de base. La tasa de mortalidad esperada en resección pulmonar en estados iniciales, en pacientes de bajo riesgo es muy baja como se detalló más arriba.

Basado en el análisis de la población del registro de la Surveillance, Epidemiology and End-Results de Estados Unidos un estudio validó un modelo para predecir la mortalidad perioperatoria en pacientes mayores de 65 años. El estudio mostró que el Índice de Charlson, que se articula en base a las co- morbilidades, es de suma utilidad; los pacientes con un índice mayor de 4, presentaron una mortalidad del 14%, siendo el antecedente de infarto agudo de miocardio el que mayor peso estadístico aportaba al modelo<sup>223</sup>.

Una revisión reciente realizada por la Cochrane<sup>224</sup> comparó la cirugía de acuerdo a distintos tipos de resección (lobectomía vs resección limitada) en los estadios iniciales de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se analizaron 11 ensayos clínicos, involucrando un total de 1910 pacientes, publicados entre 1966 y 2003. Se comparó al mismo tiempo la cirugía sola o en combinación con alguna otra terapia versus terapias no quirúrgicas, tomando como resultado (outcome) la efectividad en mejorar la mortalidad específica por enfermedad y todas las causas de mortalidad. Solamente se tuvieron en cuenta los ensayos randomizados.

Los resultados principales fueron los siguientes: la supervivencia en pacientes con tumores reseables que incluyeron a los Estadios I al IIIA, y que fueron sometidos a resección y vaciamiento ganglionar mediastínico, fue significativamente mayor al comparado con resección y muestreo (HR 0,78- IC 95% 0,65-0,93 p=0,005). También se halló un aumento de la recurrencia local en pacientes con Estadio I, tratados con resecciones menores en comparación con los sometidos a lobectomía. La conclusión de los autores es que la evidencia actual sugiere que la resección estándar o sea la lobectomía combinada con vaciamiento ganglionar mediastínico es la técnica de elección.

R: en pacientes con Estadio clínico I y II, sin contraindicaciones médicas para una intervención quirúrgica, la misma está indicada.

R: en pacientes con Estadio clínico I y II, es recomendado que sean evaluados por un cirujano torácico, fundamentalmente dedicado al tratamiento del cáncer de pulmón, incluso en aquellos casos en los que el tratamiento quirúrgico ha sido rechazado o suplantado por otro, ablación percutánea.

R: en pacientes con Estadio clínico I y II, quienes están médicamente en condiciones para una resección quirúrgica convencional, la lobectomía o una resección mayor está recomendada en lugar de una resección sublobar (Resección en cuña o segmentectomía).

R: En pacientes con Estadio I de tumor de células no pequeñas quienes puedan tolerar una intervención quirúrgica pero no una resección lobar o mayor debido a su función pulmonar deteriorada o co- morbilidades, la resección sublobar está recomendada por sobre intervenciones no quirúrgicas.

R: En pacientes con Estadio I quienes fueron considerados candidatos apropiados para una resección anatómica (lobectomía o segmentectomía) por toracoscopia; el uso de cirugía torácica videoasistida, en cirujanos experimentados en esta técnica, es una alternativa aceptable frente a la toracotomía.

R: en pacientes con Estadio clínico I y II, es recomendada la disección o el muestreo sistemático ganglionar mediastínico para una correcta estadificación patológica.

R: en pacientes que tienen tumores de localización central y en quienes una resección completa puede ser realizada a través de una resección económica en manguito (sleeve lobectomy), esta es preferible a una neumonectomía.

R: en pacientes con metástasis ganglionares (N1), en quienes una resección completa puede ser realizada con cualquier técnica, la lobectomía en manguito es preferible sobre una neumonectomía.

R: en pacientes con Estadio IA con resección completa, el uso de quimioterapia adyuvante no es recomendado de manera rutinaria fuera de protocolos de investigación.

R: en pacientes con Estadio IB con resección completa, el uso de quimioterapia adyuvante no es recomendado de manera rutinaria.

R: en pacientes con Estadio II con resección completa, y buen estado general el uso de quimioterapia adyuvante en base a Platino es recomendado.

R: para pacientes con Estadio I y II que no son candidatos quirúrgicos (medicamente inoperables) o aquellos que rechazan la cirugía, la radioterapia fraccionada con intención curativa está indicada.

R: en pacientes con Estadio IA y IB con resección completa, la radioterapia post- operatoria se asocia con una disminución de la supervivencia y por lo tanto no está recomendada.

R: en pacientes con Estadio II la radioterapia post- operatoria disminuye la tasa de recurrencia local pero los beneficios en la supervivencia no han sido aclarados y por lo tanto no es recomendada<sup>225</sup>.

## Early Stages (I and II) NSCLC<sup>226</sup>

### - Resecciones menores:

Desde que se realizó la primera resección para cáncer de pulmón en el año 1933, la neumonectomía fue considerada el procedimiento estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón. En la década del 60' Cahan y col. estandarizaron la lobectomía sin muchas diferencias con respecto a la que se realiza hoy en día en la mayoría de los centros quirúrgicos del mundo.

El trabajo de Jemal<sup>227</sup> en el año 1973, inició una polémica que persiste hasta hoy en día.

Desde hace años se discute cuál es el tipo de resección mínima que se debe realizar cuando están dadas las condiciones óptimas, lobectomía o resección menor. El único trabajo randomizado llevado a cabo hasta el momento, realizado como parte de los estudios patrocinados por el Lung Cancer Study Group<sup>228</sup> contó con la enorme influencia que ejerció su autor el Doctor Robert Ginsberg. Se insistió desde entonces en el aumento de la recurrencia local a expensas de las resecciones menores, especialmente de las resecciones en cuña.

De todas maneras varios autores insisten en que los resultados en casos seleccionados no muestran aquellas diferencias y por lo tanto en población de edad avanzada, o bien en tumores pequeños, como así también en carcinomas bronquiloalveolares no mucinosos, la segmentectomía tendría algún lugar y merece ser considerada.

El Servicio de Cirugía Torácica de la Universidad de Pittsburg, Estados Unidos, comparó 577 pacientes sometidos a lobectomía con una resección sublobar en 207 pacientes. La lobectomía fue considerada el procedimiento estándar y se reservó la resección menor para pacientes con una condición cardiopulmonar deteriorada. No encontraron una diferencia significativa en el tiempo libre de enfermedad (disease-free survival). Las resecciones sublobares tuvieron una mejor supervivencia, manifestado en un incremento del Hazard Ratio en 1,39 (IC 95% 1.11 to 1.75; p = 0.004). El mismo grupo actualizó los resultados en el año 2009, mostrando supervivencias satisfactorias en los pacientes sometidos a resección sublobar, en pacientes de edad avanzada. Supervivencias a 2, 3 y 5 años estimadas en 76, 69 y 46% para pacientes sometidos a segmentectomía, se compararon satisfactoriamente con 68, 59 y 47% luego de lobectomías (p=0,28)<sup>229</sup>

Un reciente meta –análisis de Nakamura H y col<sup>230</sup> basado sobre un total de 14 estudios, comparó 903 resecciones menores con 1887 lobectomías. Los estudios fueron de una heterogeneidad considerable, por distintas razones con lo cual las conclusiones son cuestionables. De todas maneras si bien hubo una ligera diferencia en la supervivencia a 3 y 5 años, a favor de la lobectomía, esta diferencia no fue significativa. Los autores concluyen que algunos tumores pueden ser “curados” con una resección limitada, y en caso de poder identificar aquellos tumores de naturaleza minimamente invasivos como los pequeños carcinomas bronquiloalveolares diagnosticados por tomografía computada, la resección menor sería una opción a tener en cuenta.

Hay que considerar que si bien las resecciones sub-lobares se asociaron con un aumento significativo del número de recurrencias loco- regionales, las muertes atribuibles a cáncer y la mortalidad global no mostró diferencias. Se debe notar que muchos de los pacientes sometidos a resección menor son seleccionados debido a su mala función respiratoria, la que contraindica una lobectomía y en ellos la expectativa de vida es menor, como asimismo es mayor la mortalidad motivada por patologías acompañantes; esto hace los análisis difíciles y las conclusiones deben ser consideradas con mucho cuidado.

Nuestra experiencia es escasa tanto en el Hospital Británico como en el Hospital Universitario Austral el número es reducido; la lobectomía ha sido el procedimiento más frecuente, ya que ocupó el 84,7% de la totalidad de los tumores reseçados. Solo se realizaron 24 resecciones menores, lo que constituye el 6,2% de la población. El número como decía es muy reducido por sí mismo, y al mismo está formado por una población heterogénea, en la que quedan incluidos pacientes con escasa reserva respiratoria, segundos tumores y hasta algún paciente añoso con antecedentes cardiovasculares severos. La mortalidad fue de un caso, lo que determina un porcentaje del 4,16% ligeramente menor a la mortalidad global. La morbilidad fue del 33,3%.

En los 18 pacientes en los que se lograron datos, en el seguimiento entre 17 y 123 meses, 6 pacientes o se un tercio presentó progresión de enfermedad, mientras que el 55,5% está vivo y libre de enfermedad.

La serie es muy pequeña y no se pueden sacar conclusiones firmes, solamente presentar los datos crudamente.

Si bien la casi totalidad de las Guías recomiendan como se expresó más arriba que en pacientes en condiciones de tolerar una lobectomía, esta sea la técnica estándar, en casos seleccionados, teniendo en cuenta el tamaño ( $\leq$  a 2 cm.), la edad ( $>$  de 70 años), en tumores periféricos, en los que se presume una baja agresividad biológica, la resección menor es una alternativa para ser evaluada y tenida en cuenta, en especial en pacientes con una escasa reserva de capacidad respiratoria, co- morbilidades importantes y/o edad avanzada.

Las recomendaciones que se resumen a continuación son tomadas del trabajo publicado por el Doctor Ramón Rami –Porta en el año 2009<sup>231</sup>:

R: En pacientes que pueden tolerar una lobectomía, una resección sub- lobar debería ser evitada.

R: Basado en un meta –análisis que mostró tasas de supervivencia similares entre resección sub- lobar en pacientes con pobre función respiratoria y en pacientes en buenas condiciones para lobectomía; en pacientes incapaces de tolerar una lobectomía, una resección menor es una alternativa que puede otorgar tasas similares de supervivencia.

R.: al comparar la resección en cuña con la segmentectomía anatómica, la primera está asociada con un aumento de la tasa de recurrencia y peor supervivencia. Por lo tanto en la medida de lo posible la segmentectomía anatómica debe ser elegida.

R: al realizar la comparación, basados en el tamaño del tumor, los resultados con la segmentectomía son equiparables a los de la lobectomía tan solo en tumores  $\leq$  2 cm., por lo tanto debe reservarse para estos tumores.

R: teniendo en cuenta la edad, en términos de supervivencia, la lobectomía y la resección en cuña son equivalentes en pacientes  $>$  de 71 años. En pacientes más jóvenes la lobectomía está asociada con una mejor supervivencia, por lo tanto la resección menor debe ser reservada para este grupo de pacientes mayores.

R: la resección en cuña se asocia con un margen de resección más pequeño que la segmentectomía. Se recomienda que en los casos en que se opte por una resección menor, ya sea segmentectomía o resección en cuña, el margen de resección esté alejado del tumor un mínimo de 1 cm.

R: la radioterapia post- operatoria y la braquiterapia intra- operatoria pueden mejorar el control local después de una resección en cuña, y están indicadas como terapia adyuvante.

R: Tanto la segmentectomía como la resección en cuña en carcinomas bronquiloalveolares  $\leq 2$  cm., están asociadas con una supervivencia a 5 años del 100% y ausencia de recurrencia local. Por esta razón si en el intraoperatorio el anatomopatólogo puede asegurar este diagnóstico, con características ciertas de ausencia de invasión y compromiso ganglionar, una resección sub- lobar puede ser suficiente tratamiento para un tipo muy particular de tumor.

Para terminar con este tema, un pequeño comentario acerca de una novedosa técnica, aún incipiente pero que puede ser tenida en cuenta en el futuro. Un grupo japonés guiados por angio- tomografía tri- dimensional, presentó una interesante serie inicial de 30 pacientes, a los que sometió a una segmentectomía superselectiva (Superselective segmentectomy- SSS). Una vez realizada la toracotomía y de acuerdo a la evaluación previa del vaso de alimentación del sub-segmento involucrado. Los resultados en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad fueron muy satisfactorios<sup>232</sup>. La intención de esta cita no es el proponer esta técnica como un nuevo estándar, sino solamente hacer notar el interés creciente en desarrollar permanentemente técnicas destinadas a disminuir la cantidad de parénquima resecado sin que se modifiquen los resultados a largo plazo del control oncológico.

El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico, la práctica extendida, aunque aún no avalada de la tomografía en una amplia población, especialmente fumadores, ha traído aparejado la modificación de la población quirúrgica tratada. Como se detalló en otra parte de este Relato, esto implica tumores más pequeños, quizá con un tiempo de duplicación menor y a priori por ende de menor agresividad biológica, en la que deberá estudiarse a fondo la necesidad de una resección mayor, lo que conlleva a un aumento de las complicaciones y una pérdida de la calidad de vida, si se lo compara con una simple resección en cuña a través de videotoracoscopia.

Por el momento se mantiene firme la recomendación de una lobectomía en su técnica tradicional o la ya incorporada vía toracoscópica.

### **- Extensión local**

Si miramos la última versión, 7ª versión, de la International Association for the Study of Lung Cancer, existe un conjunto de pacientes agrupados como T3, que no pueden ser considerados en conjunto con el Estadio IIIA, pero que presentan dificultades diferentes a las consideraciones de los estadios iniciales, a pesar de que formen parte de los Estadios II. El solo parámetro de un tamaño superior a los 7 cm determinó que sean catalogados como T3, grupo que también incluye a los tumores que invaden estructuras vecinas, y los que presentan nódulos de naturaleza tumoral en el mismo lóbulo.

Los tumores que presentan gran tamaño y aquellos que invaden estructuras vecinas generan dificultades especiales, la mayoría de ellas de aspecto técnico y serán tratadas brevemente en forma separada. Es bueno aclarar que el fundamento de estadificarlos como estadios iniciales se basa en la suposición de que tendrían una agresividad biológica exclusivamente local, sin embargo el compromiso ganglionar incluso a nivel hilar transforma a estos pacientes en estadio IIIA

En este mismo apartado se abordará la problemática de los tumores T4, o sea tumores con extensión a estructuras vecinas que exceptuando una mayor prevalencia de compromiso ganglionar, y una mayor dificultad desde el punto de vista de su abordaje quirúrgico presentan desafíos similares a los tumores clasificados como T3.

### **- Invasión de la pared torácica:**

Los tumores que invaden la pared torácica casi invariablemente son periféricos. Por lo general comprometen la pleura parietal, pero en ocasiones el compromiso se extiende al plano muscular y óseo.

Los factores pronóstico determinantes son:

- La resección completa, preferentemente en bloque, o sea de manera conjunta el tumor y la pared comprometida
- El grado de extensión de la invasión tumoral sobre la pared torácica
- El compromiso ganglionar.

Es relativamente común el dolor como síntoma acompañante. La tomografía puede ayudar a predecir compromiso de la pared. Algunos han propuesto índices, como el contacto entre el tumor y la pared en más de 5 cm. de extensión o bien en más de un tercio de la totalidad del tumor contactando con la pared, hablarían a favor de un compromiso de esta última.

Es nuestra práctica habitual la utilización de la videotoracosopia como primera maniobra antes de realizar la toracotomía. Esto nos ha permitido confirmar al menos en algunos casos, el extenso contacto del tumor con la pared, lo cual permite emplazar la incisión de la toracotomía de manera más segura. Una vez iniciada la toracotomía se realiza un abordaje extrapleurar, lo que permite evaluar mejor la magnitud y la extensión del compromiso parietal. A su vez permite la correcta evaluación de la lesión, y el compromiso de las estructuras óseas. La resección de las costillas en forma conjunta con el tumor y el parénquima, habitualmente una lobectomía, permite realizar una resección completa.

Aquellos tumores voluminosos de más de 5 cm (T2b de la nueva versión) o incluso los de más de 7 cm. (T3) sin compromiso ganglionar representan un desafío para la estadificación preoperatorio, ya que como se dijo más arriba, la prevalencia de compromiso ganglionar es mayor y por lo tanto se deberán extremar los cuidados para no caer en N2 sorpresivo durante el intraoperatorio. Tomados estos recaudos, la operación estándar sigue siendo la resección pulmonar con márgenes libres, asociado a una correcta evaluación del mediastino, de acuerdo a las guías del IASLC, será la conducta indicada, al igual que en los estadios más iniciales

Ante el compromiso de la pared se deberán redoblar los recaudos en lo que respecta al compromiso del mediastino. Por lo tanto, la exploración del mediastino, ya sea a través de EBUS o videomediastinoscopia está formalmente indicada, incluso en los casos, en los que nose presenten adenomegalias o aumento de captación en el PET- CT scan.

El objetivo de la cirugía es la resección completa con márgenes adecuados, y lograr al mismo tiempo resultados aceptables en lo referente a la función respiratoria. En este sentido se debe realizar la reconstrucción de la pared para intentar la mejor fisiología y mecánica respiratoria. El método más comúnmente utilizado por nosotros ha sido la colocación de malla de polipropileno con interposición de cemento quirúrgico (metil- metacrilato); cuando la resección involucra dos y en ocasiones hasta tres arcos costales se puede prescindir de esta maniobra, en especial cuando los segmentos resecaados son posteriores. Los reportes de los últimos años presentan una mortalidad aceptable, ligeramente superior a la lobectomía convencional. En ausencia de compromiso ganglionar la supervivencia a 5 años esperada es de alrededor del 50%. Esta cifra contrasta con la casi ausencia de supervivientes a largo plazo cuando el compromiso ganglionar está presente. Ante la presencia de compromiso ganglionar confirmado en la estadificación preoperatorio se deberá iniciar una terapia de inducción, u optar por quimio- radioterapia definitiva, dada la escasa supervivencia en este grupo incluso luego de una resección completa.

Por último la controversia sobre este punto se centra en la utilidad de la radioterapia, tanto en el pre como en el postoperatorio. Los beneficios potenciales de su utilización en el preoperatorio incluirían:

- la disminución del estadio tumoral (downstaging) lo que permitiría resecaar tumores previamente irresecables,
- mayor seguridad en lo que respecta a los márgenes de resección
- y finalmente evitar siembra tumoral en el momento de la manipulación quirúrgica.

No existe en la actualidad consenso en cuanto a su utilización en el preoperatorio, por lo que quedaría reservada en el postoperatorio, para aquellos casos en los que la resección fue marginal, y en los que presentan compromiso de los ganglios hiliares o mediastínicos, como hallazgos en la anatomía patológica.

### **- Tumor del Surco Superior (Tumor de Pancoast)**

Este un tipo especial dentro de los tumores que invaden la pared torácica, dadas las características anatómicas de las estructuras comprometidas, ya que no se trata solamente de partes blandas u óseas sino

el compromiso del opérculo torácico. Esta localización determina la aparición temprana de los síntomas propios de la invasión de elementos como el tronco primario inferior del plexo braquial. El compromiso se expresa en dolor del hombro con irradiación a la cara interna del brazo y compromiso de la eminencia hipotenar en la mano. La extensión al ganglio estrellado trae aparejado como consecuencia el síndrome de Horner, también llamado paresia oculosimpática: miosis, ptosis palpebral y anhidrosis.

Si bien el tipo histológico más comúnmente involucrado es epidermoide o adenocarcinoma, existen descripciones en las que el tipo histológico era carcinoma de células pequeñas, por lo que se debe realizar confirmación histológica antes de comenzar el tratamiento, ya que las estrategias son en extremo diferentes. Desde las presentaciones históricas de Shaw y col en el año 1962, y luego Paulson en el 1982, el abordaje más utilizado ha sido la combinación de radioterapia seguido de resección quirúrgica, a pesar de que no existen estudios dirigidos a responder esta pregunta de manera específica.

Las recomendaciones actuales incluyen los siguientes puntos:

- Los pacientes con tumores de Pancoast- Tobías sin evidencias de compromiso ganglionar ni metástasis deben ser considerados para una resección quirúrgica
- La evaluación debería incluir además de una tomografía computada, una resonancia magnética para definir el compromiso del estrecho torácico superior y plexo braquial
- El compromiso de la columna vertebral y los vasos subclavios es una contraindicación, salvo en centros con mucha experiencia en este tema
- Todos los pacientes deben ser sometidos a una mediastinoscopia u otra forma de evaluación citohistológica del mediastino. El compromiso ganglionar es una contraindicación para la resección
- En los que se considera una resección quirúrgica, se debe iniciar quimioradioterapia preoperatorio, si bien la radioterapia sin agregado de quimioterapia es una alternativa razonable
- Se deben hacer todos los esfuerzos para realizar una resección completa.
- La resección incluye una lobectomía y la resección de toda la pared comprometida
- La radioterapia post- operatoria incluso en los casos de resección incompleta no ha demostrado beneficios y por lo tanto su uso no está indicado.
- En pacientes considerados irresecables pero en buen estado general, se recomienda quimioradioterapia con intención curativa.
- La radioterapia paliativa puede ser tenida en cuenta en aquellos casos en los que desechó otra alternativa terapéutica.

### - **Resección carinal**

La resección de los tumores cercanos a la carina, incluso aquellos en los que se anticipa una carinectomía con implantación del bronquio contra lateral, y la consecuente anastomosis con la tráquea, es otro punto de gran controversia, ya que la supervivencia esperada es baja y la morbi- mortalidad alta. Por otra parte es probable que exista un sesgo de publicación, por lo que solo se conocen los datos reportados en los casos exitosos.

Ya desde el año 1989 Deslauries (comunicación personal) se mostró en contra de este procedimiento, al que considera excesivo, si se tiene en cuenta la relación entre riesgo y beneficio. En su experiencia la expectativa de vida a cinco años del 13%, fue superada ampliamente por una mortalidad operatoria de un 29%. Esto contrasta con la opinión de Dartevelle quien reporta una mortalidad de tan solo el 7% y una supervivencia a cinco años del 42%.

Las recomendaciones para este grupo especial de tumores son:

- Los pacientes con tumores T4N0-1M0 deberían ser cuidadosamente evaluados acerca de metástasis a distancia antes de considerar una resección quirúrgica
- La resección de tumores T4N0-1-M0 en pacientes muy seleccionados puede resultar en una supervivencia mejor que la quimioradioterapia
- Antes de la resección quirúrgica en pacientes en Estadio clínico T4N0-1M0 debe realizarse siempre una mediastinoscopia

### - **Tumores que invaden el mediastino**

En términos generales se puede decir que los tumores que invaden estructuras mediastínicas, en forma directa tienen mal pronóstico si son tratados en forma exclusiva con cirugía. Aproximadamente dos terceras partes de los tumores que invaden estructuras del mediastino tienen compromiso ganglionar, lo que ensombrece el pronóstico. En una serie del Memorial Sloan- Kettering Cancer Center de Nueva York, Estados Unidos, sobre un total de 225 pacientes, 49 o sea en tan solo el 22% del total, se logró una resección completa, la supervivencia global fue del 9% a cinco años. Este grupo incluye entre otros a:

- Compromiso de la Vena Cava Superior
- Invasión de Aurícula
- Aorta
- Tronco de la Arteria Pulmonar

Si bien existe casos particulares en los que la resección puede ser llevada a cabo de manera completa, los reportes son más bien escasos y con resultados dispares<sup>233</sup>.

## **ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS (Estadios IIIA)**

Entramos en el punto quizá de mayor controversia y que mayor número de publicaciones ha dado en los últimos años, me refiero a la cirugía en el Estadio IIIA en general pero de manera muy especial a los Estadios IIIA por compromiso de los ganglios del mediastino (N2)

De acuerdo a la nueva propuesta de la IASLC aproximadamente el 27% de los cánceres de pulmón reportados cayeron en esta categoría<sup>234</sup>

En nuestro caso los pacientes con Estadio IIIA (pN2) representaron el 14,25% de la totalidad de los pacientes operados; no se incluyen aquí los pacientes en los que se diagnosticó N2 y no fueron luego operados, lo cual es un número mayor y muy posiblemente se acerque a las cifras mencionadas.

El problema alrededor del estadio IIIA es que se trata de un grupo de gran heterogeneidad.

En este sentido es interesante la propuesta de Ruckdeschel y Andre quienes creen que sub- clasificar al estadio IIIA de acuerdo a la extensión del compromiso mediastínico puede ser de utilidad<sup>235</sup>

Esta clasificación propuesta por Ruckdeschel y Andre, es la base de las recientes guías del ACCP<sup>236</sup> donde se propone la siguiente división:

- **IIIA-0:** Un primer subgrupo del Estadio IIIA consiste en tumores con invasión loco- regional pero sin compromiso ganglionar. Debido a la nueva definición de T3 y T4 y la inclusión de T4N0-N1 en Estadio IIIA, deberá explorarse con cuidado esta nueva categoría y ser cauteloso en los resultados esperados con los distintos tratamientos. Dentro de este grupo se establece a su vez una división entre los tumores extendidos y los T4 por alguna otra razón, lo que ya fue desarrollado más arriba.
- **IIIA-1 y IIIA-2:** Un segundo sub- grupo consiste en los así llamados N2 inesperados, o sea aquellos pacientes catalogados, luego de la estadificación clínica como N0, pero que presentan como hallazgo inesperado compromiso ganglionar mediastínico, ya sea
  - o en el informe final de anatomía patológica (IIIA-1)
  - o o bien durante la toracotomía (IIIA-2).

Este grupo representa entre el 14 y el 24% de todos los pacientes del Estadio IIIA y merece distintos comentarios.

La introducción de técnicas de estadificación más seguras, resulta en datos conflictivos, acerca de cuál es la tasa aceptable de N2 “inesperado”.

González y col<sup>237</sup> encontraron una tasa de N2 inesperados del:

- 8% con la utilización en el preoperatorio de PET de manera sistemática y la mediastinoscopia de manera selectiva,
- comparado con el 6% cuando utilizaron la mediastinoscopia de manera sistemática.

Cerfolio y col por su parte reportan una tasa de N2 microscópico, en una serie consecutiva de pacientes con PET- CT negativo para compromiso mediastínico.

- Los mismos autores lograron aumentar la identificación de N2, de 16 a 22 sobre 153, o sea del 10 al 14% con el agregado de mediastinoscopia junto la punción aspiración guiada por EBUS (EBUS-NA), en aquellos pacientes que no presentaban compromiso N2 en el PET.

Nosotros por nuestra parte en la serie analizada encontramos una tasa de N2 inesperada del 10,5%, que ya fue detallada más arriba.

- **IIIA-3 y IIIA-4:** El sub- grupo más voluminoso consiste en pacientes con invasión ganglionar homolateral demostrado
  - o ya sea en el transcurso del proceso de estadificación, con los métodos no- invasivo, con imágenes, como así también mínimamente invasivas (IIIA-3),
  - o a lo que se debe agregar el compromiso ganglionar identificado, a través de las imágenes (IIIA-4).

El grupo IIIA-3 es considerado resecable o marginalmente resecable, dependiendo de múltiples factores, entre otros el número y la localización del compromiso ganglionar, la cantidad de grupos ganglionares involucrados, el compromiso de la cápsula ganglionar.

En contrapartida el grupo IIIA-4 es considerado inicialmente como irresecable y se deberá considerar en estos casos, dependiendo fundamentalmente del estado general del paciente y la expectativa de vida, la utilidad de un tratamiento alternativo con quimio y/o radioterapia.

Las series muestran una contribución del grupo IIIA-3 del 10% como presentación clínica inicial, pero la misma sube al 64% luego de un proceso metódico de estadificación, cuando se incluyen los postulados ya presentados. Observando los informes de las bases de datos de la UICC, arrojan un incremento de pacientes con N2 de un 9% en el año 1997 contra un 12% en el año 2007, y esto implicaría una mejoría en el proceso de estadificación, con casi total seguridad.

Se analizarán en las próximas páginas las distintas alternativas para esta difícil cuestión del Estadio IIIA.

#### **a- Cirugía:**

Dos estudios examinaron los resultados de la resección completa para paciente con N2 positivo en la mediastinoscopia con una supervivencia a 5 años, que oscila entre el 9 y el 18%.

Por su parte una revisión sistemática que involucra a 735 pacientes con identificación radiológica en el preoperatorio, mostró una supervivencia que osciló entre el 8 y el 31%, con un promedio del 23%. Sin embargo tres de los cinco estudios analizados agregaron radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia, lo que dificulta el análisis de los resultados.

Las series que analizaron los factores pronósticos en los pacientes con N2, concluyen que el compromiso de una sola estación ganglionar tiene una mejor expectativa de vida que el compromiso de múltiples estaciones.

Esto mismo fue confirmado por el análisis llevado a cabo por el comité de estadificación del IASLC<sup>238</sup> en el cual se concluyó, que si bien no existen datos con fuerza estadística suficiente para emitir recomendaciones, se observó una tendencia pronóstica, que puede ser dividida en tres grupos diferentes en los que se hallaron, distintas tasas de supervivencia:

- pacientes que presentaban un solo grupo ganglionar N1 (pN1),
- un segundo conjunto que agrupó a los que tenían múltiples estaciones N1 junto con un solo grupo N2,
- y por último el tercero, de peor pronóstico, que incluía a los que tenían múltiples estaciones mediastínicas de N2 comprometidas.

Si nos retrotraemos a los trabajos del Dr Nael Martini de la década del 80, con esta modalidad de cirugía como único tratamiento, no se ha modificado mucho la expectativa de vida para los pacientes con N2, y ronda el 9% para los de peor pronóstico.

### **b- Cirugía post- inducción:**

Teniendo en cuenta los buenos resultados logrados con los nuevos regímenes de quimioterapia en pacientes con estadios avanzados, estos mismos principios utilizados en el manejo de los grupos no quirúrgicos, fueron trasladados en múltiples ensayos clínicos, a pacientes con compromiso N2 diagnosticado durante el proceso de estadificación. La mayoría de los ensayos fueron en fase II, en el preoperatorio, no solo con el objetivo de disminuir la tasa de recurrencia a distancia, sino además con la finalidad de disminuir la extensión de la resección pulmonar y mejorar la tolerancia y adherencia a la administración de la quimioterapia y de este modo lograr con mayor probabilidad de completar los tratamientos con un grado mayor grado de cumplimiento.

Una revisión sistemática analizando seis ensayos prospectivos, fase II en pacientes con Estadio IIIA y IIIB, mostró una respuesta radiológica luego de la inducción en el 64% de los casos, y una progresión de la enfermedad, intra- tratamiento en el 4%.

La supervivencia fue comparada con grupos controles históricos y se vio influida favorablemente por:

- la edad de los pacientes,
- resección quirúrgica completa,
- y en aquellos pacientes en los que se logró una sub- estadificación (downstaging) del compromiso ganglionar,
- no así en lo que respecta a la extensión de la resección,
- como así tampoco el tipo de terapia de inducción utilizada (quimioterapia vs quimio- radioterapia).

La mayoría de los autores administran 2 ó 3 ciclos de quimioterapia, basados en una combinación que incluye un derivado del Platino. El esquema se asocia a una tasa alta de respuesta, que en el caso del Estadio IIIA varía entre el 50 y el 70%. Si bien no existen datos surgidos de estudios randomizados el consenso actual permite decir que la combinación de tres drogas no es superior a dos, y la mayoría prefiere drogas de segunda generación (etopósido o alcaloides de la vinca), ya que no existe gran diferencia a favor de las drogas de tercera generación y las drogas de segunda generación conllevan una toxicidad menor. Existe hoy también cierta tendencia a la quimio- radioterapia concurrente como esquema preferido en la inducción, aunque persiste cierto temor en lo que hace a la toxicidad. Este temor a la toxicidad refuerza la tendencia en favor del uso de drogas de segunda generación, por sobre las de tercera.

Distintos estudios han comparado quimioterapia versus quimioradioterapia, como regímenes de inducción en el Estadio III. Los resultados no son categóricos, sin embargo existirían resultados ligeramente superiores, a favor de la quimio- radioterapia combinada, en términos de respuesta patológica y sub-estadificación post inducción (downstaging). Con los datos disponibles hasta el momento, no habría diferencia en lo relativo a la supervivencia global ni al tiempo libre de enfermedad.

Los números son confusos para el análisis metodológico ya que las poblaciones estudiadas son heterogéneas, y los tamaños de las muestras, acorde a este grado de heterogeneidad, por lo general son escasos.

A manera de resumen se puede concluir que la quimioterapia neoadyuvante o inducción preoperatorio, presenta un beneficio en la supervivencia a 5 años, que ronda entre el 6 y el 14%.

Antes de pasar a otra de las alternativas debe evaluarse dentro de este mismo punto, cómo influye el uso de terapia de inducción en la morbilidad y en la mortalidad operatoria.

En un estudio realizado por Siegenthaler M y col<sup>239</sup> se analiza la experiencia del MD Anderson, sobre 335 pacientes, en 259 se realizó solamente cirugía, y se los comparó con 76 que recibieron quimioterapia seguida de cirugía. En todos los casos los pacientes fueron sometidos a lobectomía o resección mayor, no existió diferencia en la tasa de mortalidad global, como así tampoco en la morbilidad, incluyendo

neumonía, distress respiratorio del adulto, reintubación, traqueostomía, complicaciones de la herida, o tiempo de internación.

En otra serie del Memorial Sloan- Kettering Cancer Center, de New York, Martin J y col<sup>240</sup> presentan una experiencia similar sobre 470 pacientes tratados con quimioterapia de inducción seguido de cirugía, luego de un análisis con regresión logística uni y multivariada se identificaron cuales fueron los predictores de eventos adversos:

- La mortalidad quirúrgica global fue del 4%, lo que se comparó satisfactoriamente con otras series quirúrgica sin quimioterapia preoperatorio.
- La morbilidad general fue del 38% y complicaciones mayores se presentaron en el 24%.
- Los autores concluyen que la morbilidad no se vio afectada por la terapia de inducción, sin embargo remarcan una elevada mortalidad en la neumonectomía especialmente del lado derecho que alcanzó al 24%;
- por lo tanto recomiendan que la neumonectomía derecha sea reservada para casos especialmente seleccionados, y solo cuando no haya otra resección alternativa.

Experiencias similares fueron reportadas por autores franceses y alemanes<sup>241,242</sup>; a pesar que los resultados son difíciles de interpretar, la mayoría de los expertos coincide que después de un tratamiento de inducción la neumonectomía debería ser evitada, en la medida de lo posible.

En nuestra experiencia tratamos 14 pacientes del Estadio IIIA (pN2) con esta modalidad de inducción seguida de cirugía. No hubo muertos en el postoperatorio a pesar de haber incluido cuatro neumonectomías, tres de ellas del lado derecho, y una bilobectomía; la tasa de complicaciones fue del 27,3%, números muy similares al resto del grupo quirúrgico. El 35,7% de los sometidos a esta modalidad terapéutica está vivo y sin evidencia de enfermedad entre 19 y 105 meses. La población es escasa para sacar conclusiones y no tengo base estadística para emitir opinión validada, sin embargo creo que en casos seleccionados es una alternativa que tiene que ser considerada.

Basados en la mejoría y en el entusiasmo que generaron los trabajos en neoayuvancia, rápidamente se convirtió en el procedimiento estándar para el Estadio IIIA clínico (cIIIA), se llevaron a cabo estudios prospectivos, que trataron de incluir una población homogénea, dirigidos a pacientes con N2. Los estudios confirmaron la tendencia a favor de la inducción seguida de cirugía.

Sin embargo en una reciente revisión sistemática publicada en el Journal of Thoracic Oncology<sup>243</sup> los autores llegan a la conclusión que en pacientes con un cáncer de pulmón “resecable” no hay diferencia en la supervivencia como tampoco en el tiempo libre de enfermedad al comparar el momento de administración de la quimioterapia, ya sea en el pre como en el post- operatorio, con lo cual la pregunta queda hasta el momento sin respuesta sustentable en lo que hace a la bibliografía.

De todas maneras da la impresión que en la actualidad la práctica habitual y así lo expresa la Guía de Práctica Clínica del American Collage of Chest Physicians, como se podrá ver más adelante, es identificar por todo los medios posibles el compromiso ganglionar mediastínico, evitando de esta manera el N2 inesperado a su mínima expresión.

Llegado a este punto y confirmado el compromiso en reunión multidisciplinaria, se discutirá y se decidirá cual es la mejor estrategia para llevar adelante.

En este momento, nuestra posición es identificar a los pacientes con factores pronósticos favorables, como se vio más arriba,

- edad,
- en los que se estima que una resección completa será factible,
- en los que no existe un compromiso masivo del mediastino,
- y en quienes se adelanta, teniendo en cuenta el análisis de la imágenes, no será necesaria una neumonectomía.

Dadas estas condiciones se inicia quimio o bien quimioradioterapia, esta última reservada para los pacientes que están en mejor estado general.

En los pacientes que tienen un compromiso masivo del mediastino o en los que se identificó compromiso de la grasa mediastínica (IIIA- 4), como también en los que será necesaria una neumonectomía, se optará por la quimio- radioterapia definitiva, ya sea de manera preferentemente concurrente o en su defecto secuencial.

En los pacientes que respondieron<sup>244</sup> a la terapia de inducción, se realizará proceso de re- estadificación y se evaluará la posibilidad de rescate quirúrgico; teniendo en cuenta el riesgo quirúrgico, que se bien ya fuera realizado previamente deberá repetirse a la luz de la toxicidad asociada al tratamiento instituido. En nuestra práctica agregamos en la evaluación preoperatoria estudios de la función respiratoria, que incluyen volúmenes pulmonares por pletismografía y estudio de la disfunción pulmonar con CO (DLCo), y evaluación cardiológico que incluya al menos un ecocardiograma para evaluar la función del ventrículo izquierdo.

Otro de los puntos de controversia es si la cirugía después de la quimio o quimio- radioterapia arroja algún beneficio o se debe optar por el tratamiento de quimio- radioterapia como tratamiento definitivo.

Un importante estudio multi- institucional, que agrupa a grandes centros de Canadá y Estados Unidos abordó este tema<sup>245</sup>.

Se estudió una población en fase III, de 396 pacientes que tenían confirmación histológica de compromiso ganglionar, previo al inicio del tratamiento, Estadio IIIA (pN2), y eran potencialmente resecables luego de la evaluación realizada por un cirujano torácico, un radioterapeuta, y un oncólogo clínico.

- Los pacientes recibieron quimio- radioterapia concurrente seguido de cirugía y se los comparó con quimio- radioterapia definitiva sin cirugía.
- El objetivo del trabajo consistió en evaluar si la resección quirúrgica aportaba beneficios en términos de supervivencia, comparándola con la terapia no quirúrgica.
- También se evaluó la toxicidad en cada grupo,
- y los patrones de recurrencia, ya fuera local o a distancia.
- La inducción consistió en dos ciclos de Cisplatino y Etopósido seguido de cirugía en uno de los grupos y seguido de radioterapia completa en el segundo grupo.
  - En el grupo 1, o sea el grupo cirugía, el 88% del total fue seleccionado para toracotomía, lográndose una resección completa en el 71%, resección incompleta en el 5% y toracotomía exploradora en el 4%. Hubo una ligera aunque no significativa diferencia en la supervivencia global a favor de la cirugía, que alcanzó el 7%,
  - sí existió una diferencia significativa a favor de la cirugía en el período libre de enfermedad.

Los autores consideran que las razones, por las que se explica la ausencia de beneficio en la supervivencia para el grupo quirúrgico, puede deberse a que:

- la cantidad de ciclos de quimioterapia de consolidación fue significativamente menor en el grupo I (55 vs 74%  $p < 0,0001$ ) al compararlo con el grupo II
- Otra razón puede estar relacionado con una alta tasa de mortalidad asociada a la neumonectomía, atribuida principalmente al síndrome de distress respiratorio del adulto y otras causas respiratorias, como neumonía.

Esto llevo a realizar un análisis posterior, con las dificultades metodológicas que esto implica, evaluando los beneficios de una resección completa mediante lobectomía pulmonar, teniendo en cuenta que 14 de los 16 pacientes fallecidos en el grupo quirúrgico habían sido sometidos a una neumonectomía.

También se debe considerar que el 45% de los pacientes pT0N0 fueron resecados a través de una neumonectomía lo que a priori hace pensar que en ocasiones la operación realizada pudo haber sido una resección excesiva.

- Cuando se comparó a los pacientes en los que la resección fue a través de una lobectomía con los pacientes tratados con quimio- radioterapia, la cirugía mostró claros beneficios, tanto en la supervivencia como en el tiempo libre enfermedad.
- El análisis más profundo de la población tratada, permite sacar algunas conclusiones muy útiles para la práctica clínica:

- El 56% de los pacientes operados tenían menos de 60 años,
- solamente un 25% había perdido más de 5 kg,
- el 90% tenía un Karnofsky de 90 ó 100,
- el 89% eran T1 o T2,
- y por último el 76% tenía solo una estación ganglionar comprometida.

En definitiva esta estrategia de terapéutica multimodal, debería estar reservada para aquellos pacientes muy cuidadosamente seleccionados, que estén en condiciones de tolerar un tratamiento agresivo y potencialmente expuesto a complicaciones severas.

También se debe abordar, una vez tomada la decisión de ofrecer una resección quirúrgica, otro tema de controversia, que será expuesto en el siguiente apartado, la re-estadificación.

### **RECOMENDACIONES:**

Varias Sociedades han publicado guías de práctica clínica dirigidas al tratamiento del Estadio IIIA del cáncer de pulmón de células no pequeñas, sin embargo la mayoría de ellas no hacen especial referencia a la división de los distintos sub-grupos de enfermedad N2.

Existe, se puede decir, una recomendación casi unánime a favor del uso de quimioterapia en base a cisplatino en los casos de pN2 (IIIA1 y 2), o sea luego de la resección quirúrgica.

En pacientes con resección completa la radioterapia post- operatoria es controvertida.

- Las sociedades oncológicas de Estados Unidos y Canadá no la recomiendan de manera rutinaria debido a la falta de aval de estudios prospectivos randomizados.
- La Sociedad Inglesa (British National Collaborating Centre for Acute Care) recomienda quimioterapia y radioterapia como terapéutica de primera elección. Cirugía con o sin radioterapia o quimioterapia adyuvante, debe ser adoptado para algunos pacientes seleccionados para tal fin.; no se recomienda quimioterapia preoperatoria excepto dentro de ensayos clínicos. Sin embargo esta guía no enfoca la enfermedad N2 específicamente<sup>246</sup>.
- Por su parte la Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO), recomienda quimioterapia basada en cisplatino en pacientes con Estadio IIIA-N2.
  - ✚ En la re-estadificación recomienda tomografía computada de tórax y abdomen superior, junto con técnicas mínimamente invasivas para evaluación cito- histológica del mediastino, cuestionando la utilidad de la resección quirúrgica, cuando se confirma a través de aquellas técnicas mini- invasivas, persistencia de compromiso ganglionar<sup>247</sup>
- El American College of Chest Physicians proporcionó la guía más consistente en este tema; por esta razón sus recomendaciones son listadas al final de este apartado.
  - ✚ Recomienda que en pacientes con Estadio IIIA-N2 identificados en la estadificación preoperatorio, la quimioterapia de inducción seguida por resección quirúrgica, es aceptable solo formando parte de ensayos clínicos.

El resumen de las distintas guías sugiere un papel limitado para la cirugía en pacientes con Estadio IIIA, que haya sido documentado en el preoperatorio.

Una combinación de quimioterapia de inducción seguido de intervención loco- regional con radioterapia o resección quirúrgica, esta última reservada para casos altamente seleccionados.

El análisis de la extensa bibliografía, la mayoría de los trabajos en formato de simple análisis de la experiencia personal (Case series), permite deducir que hay una población que es muy probable que se beneficie con quimio o quimio- radioterapia de inducción, seguido de cirugía, sin embargo es difícil seleccionar esta población al inicio de la toma de decisión y se debe tener mucho cuidado de indicarlo indiscriminadamente a toda a población, ya que se logrará sin lugar a dudas aumentar las complicaciones y la mortalidad, sin agregar resultados favorables cuando se lo compara con el tratamiento basado en quimio- radioterapia

### **RECOMENDACIONES:**

R- En pacientes en quienes en el momento de la resección quirúrgica, se presenta como hallazgo compromiso ganglionar (N2), incidental u oculto, y la resección es técnicamente posible, la resección planeada debe ser realizada junto con una disección ganglionar mediastínica completa.

R- En pacientes sometidos a resección quirúrgica, una correcta evaluación del mediastino debe ser realizada, ya sea a través de un muestreo sistemático o vaciamiento mediastínico.

R- En pacientes que fueron sometidos a una resección completa, y en quienes se halló un N2 oculto (incidental- IIIA1-2) y están en buen estado general, la administración de quimioterapia adyuvante en base a platino, es recomendada.

R- En pacientes que fueron sometidos a una resección completa, y en quienes se halló un N2 oculto (incidental- IIIA1-2) y están en buen estado general, la radioterapia adyuvante debería ser considerada luego de la quimioterapia para disminuir las tasas de recurrencia local.

R- En pacientes que fueron sometidos a una resección completa, y en quienes se halló un N2 oculto (incidental- IIIA1-2), la combinación de quimio- radioterapia concurrente no es recomendable, excepto cuando forma parte de un ensayo clínico.

R- Los pacientes con N2 identificados en el preoperatorio deben ser referidos a un equipo multidisciplinario (el que debe incluir un cirujano torácico), antes de iniciar un tratamiento definitivo.

R- En pacientes con N2 identificado en el preoperatorio, la terapia de inducción seguida de cirugía, no es recomendada salvo dentro de un programa de ensayo clínico.

R- En pacientes en quienes se identificó N2 en el preoperatorio, y recibieron quimio- radioterapia, la neumectomía no es recomendable. La resección quirúrgica en este escenario debe ser una lobectomía. Si después de la inducción se estima que será necesaria una neumectomía, no es recomendable y se debería continuar con radioterapia a dosis completa.

R- En pacientes con cáncer de pulmón N2, identificados en el preoperatorio como IIIA-3, la resección quirúrgica ab initio seguida de adyuvancia no es recomendable, excepto dentro de un ensayo clínico.

R- En pacientes con cáncer de pulmón N2, identificados en el preoperatorio como IIIA-3, la cirugía como única terapéutica no es recomendada.

R- En pacientes con cáncer de pulmón N2, identificados en el preoperatorio como IIIA-3, la quimioterapia en base a platino combinado con quimioradioterapia es recomendable como tratamiento primario.

R- En pacientes con cáncer de pulmón N2, identificados en el preoperatorio como IIIA-3, la cirugía de reducción de masa tumoral (debulking), no es recomendada.

R- En pacientes con cáncer de pulmón N2, identificados en el preoperatorio como IIIA-3, en los que se realizó resección quirúrgica incompleta, la quimioradioterapia en base a platino es recomendada.

R- En pacientes que tienen un compromiso avanzado ganglionar mediastínico (IIIA-4) y buen estado general (PS), la radioterapia como única terapéutica no es recomendada.

R- En pacientes que tienen un compromiso avanzado ganglionar mediastínico (IIIA-4) y buen estado general (PS), la combinación con quimioterapia basada en platino y radioterapia es recomendada.

R- En pacientes que tienen un compromiso avanzado ganglionar mediastínico (IIIA-4) y buen estado general (PS), y mínima pérdida de peso la quimioradioterapia concurrente es preferible sobre la forma secuencial<sup>248</sup>.

## **Re- Estadificación:**

Como se desprende del enunciado anterior los pacientes que lograrían una ayuda cierta con el agregado de la cirugía luego de un tratamiento de inducción serían aquellos que respondieron a la terapia, y en particular, aquellos en los que se logró una respuesta sobre el compromiso mediastínico. Esto se traducirá en el análisis anatomopatológico en pN0, y quizá un beneficio menor sobre los N1.

Sin embargo la respuesta a esta pregunta no es sencilla a la hora de decidir re- estadificar a los pacientes, habida cuenta que buena parte de ellos han sido sometidos a técnicas mini- invasivas para cumplir con el requisito de confirmación cito- histológica del compromiso ganglionar, y así poder ingresar en esta modalidad terapéutica. Debe recordarse que esta confirmación previa se mantiene como requisito sine qua non, ya que de lo contrario no se sabría qué estadio se está tratando.

Recientemente se publicó una revisión sistemática evaluando la utilidad de las distintas estrategias para estadificar los pacientes que fueron sometidos a terapia de inducción. La pregunta específica fue cuán confiable es cada uno de los métodos de re-estadificación para predecir el estadio patológico. En concreto cuál es la correlación entre el estadio clínico (ycTNM) luego de terminada la terapia de inducción y el estadio post-quirúrgico (ypTNM).

Los métodos analizados fueron tomografía computada, la tomografía por emisión de positrones (PET), técnicas basadas en biopsia con aguja, como la eco-endoscopia endobronquial o esofágica (EUS/EBUS-NA), y técnicas quirúrgicas, mediastinoscopia y re-mediastinoscopia.

- ✚ La pregunta primaria y fundamental fue, en qué medida los estudios predecían la ausencia de compromiso del mediastino, ya que como se dijo más arriba, este es un criterio según muchos autores, para seleccionar los pacientes que deben ser sometidos luego a una resección quirúrgica.
- ✚ El segundo objetivo fue conocer si los estudios pueden predecir la respuesta patológica completa del tumor primario, en toda su extensión, ya que en estos casos la cirugía podría ser innecesaria.
- ✚ Se utilizó como parámetro (gold Standard) la estadificación patológica.

El método más utilizado, entre la mayoría de los cirujanos, para la selección de pacientes para la cirugía, es la respuesta radiológica evaluada a través de la tomografía computada. Esto sigue ocurriendo a pesar de que la mayoría de los estudios han mostrado una escasa correlación entre la respuesta radiológica y los hallazgos anatomopatológicos. La revisión mostró que la tasa de falsos negativos para el compromiso mediastínico fue en promedio del 30%. Tampoco la respuesta radiológica debe ser un argumento para no ofrecer una resección, ya que en este caso la tasa de falsos positivos fue del 50%.

Otro estudio utilizado habitualmente es el PET. El PET mostró resultados más satisfactorios que la TAC, pero de todas maneras, alrededor del 25% de los PET negativos, tenía compromiso ganglionar en el análisis patológico y una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 33%. Al igual que la tomografía, la respuesta completa en el PET tampoco permite contraindicar una cirugía ya que un tercio de estos pacientes tenían tumor viable en la pieza de resección.

La re-mediastinoscopia ha demostrado ser una técnica factible, contando con firmes defensores como los Doctores Rami Porta, Stamatatis, Meerschaut, De Leyn, entre otros. Nosotros mismos la hemos realizado en el Hospital Británico, sin mayores complicaciones; pero es difícil instalarla como un método extendido. La mayoría de los cirujanos, incluso los que tienen experiencia amplia con la mediastinoscopia, no se siente demasiado cómoda con esta técnica, y no presenta el mismo rédito diagnóstico que la mediastinoscopia, cuando esta es utilizada en primera instancia.

El EBUS y el EUS van logrando lenta y progresivamente un lugar como un muy buen método de estadificación, y si bien aún debe pasar a través de la curva de aprendizaje, va camino a transformarse en el método de elección, para evaluar el compromiso ganglionar. La cantidad de estudios aún es limitada, y se deberán confirmar que los excelentes resultados reportados en grupos muy entrenados sean reproducidos de manera masiva en la práctica clínica habitual, fuera de centros especializados.

El uso de estas técnicas tiene aparejado como ventaja, que puede ser repetido sin dificultad y sin disminuir el rédito; un resultado positivo confirma la persistencia de compromiso neoplásico en el mediastino, mientras que ante un resultado negativo es de utilidad la introducción de la mediastinoscopia, ahora en su forma más tradicional, o sea ab initio, ampliamente aceptada en los grupos quirúrgicos dedicados al cáncer de pulmón.

La utilización de la mediastinoscopia permite una amplia exploración del mediastino, especialmente con la introducción de la videomediastinoscopia, pudiendo completarse incluso verdaderos vaciamientos por vía cervical.

Los autores concluyen que los métodos más ampliamente utilizados para incluir o descartar pacientes del rescate quirúrgico son poco confiables. En particular la tomografía, en menor medida el PET, y la re-mediastinoscopia conllevan una tasa de falso negativo entre el 20 y el 30%. La re-estadificación realizada exclusivamente con imágenes es poco confiable, con una alta tasa de falsos negativos.

El método más confiable es la mediastinoscopia, para lo cual la estadificación inicial debería realizarse a través de punción con aguja, con los métodos más antiguos como la aguja de Schieppati, la punción transtraqueal de Wang, como así también los más modernos guiados por eco- endoscopios. Coincidiendo con la postura actual de los cirujanos europeos, el abordaje quirúrgico, luego de una terapia de inducción no debería basarse en métodos poco confiables y parecería que los pacientes en quienes persiste compromiso ganglionar en el examen anatomopatológico en la pieza de resección, el beneficio de la cirugía sería marginal.

En conclusión es sabido que existe un grupo de pacientes en Estadio IIIA que se podrían beneficiar con el enfoque multimodal, muchas preguntas quedan aún sin respuesta; nosotros en el mientras tanto tratamos de identificar el Estadio de la manera más segura, hemos incorporado el PET, de ser posible de manera sistemática, se agregó hace poco el uso del EBUS, nos encontramos en la etapa inicial de puesta a punto de la técnica y en base a la experiencia ganada, aumentamos la indicación de la mediastinoscopia, de todas maneras aún convencidos que debe ser realizada de forma selectiva. Por último hemos incorporado recientemente el videomediastinoscopio. Esperamos con todo esto mejorar nuestro proceso de estadificación lo que tiene que redundar en mejores resultados generales.

## RESULTADOS del TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A continuación se muestran los resultados obtenidos en la serie analizada

Tabla N° 32: Supervivencia actuarial (Log-Rank Test) según Estadio

Sobrevivida		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Estadio	Pacientes					
IA	110	98%	97%	97%	91%	88%
IB	45	89%	89%	86%	86%	73%
IIA	45	92%	84%	84%	84%	84%
IIB	28	86%	75%	75%	61%	61%
IIIA	55	86%	67%	52%	42%	42%
IIIB	6	66%	66%			
IV	12	75%	56%			

### Overall Comparisons

Overall Comparisons				
	Chi-Square	df	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	45,579	6		,000
Test of equality of survival distributions for the different levels of Estad.				

Test of equality of survival distributions for the different levels of Estad.

Tabla N° 33: Supervivencia media de acuerdo a Estadio

Estadio	Estimado	SD	Lower Bound	Upper Bound
IA	105,125	4,469	96,365	113,884
IB	86,447	6,617	73,477	99,417
IIA	96,210	5,872	84,700	107,719
IIB	66,087	7,971	50,464	81,710
IIIA	54,004	6,334	41,588	66,419
IIIB	22,645	4,747	13,340	31,949
IV	56,904	12,638	32,132	81,675

Overall	3,182	84,723	97,197	90,960
---------	-------	--------	--------	--------

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Figura N° 9: Curvas de Supervivencia actuarial de acuerdo a Estadio

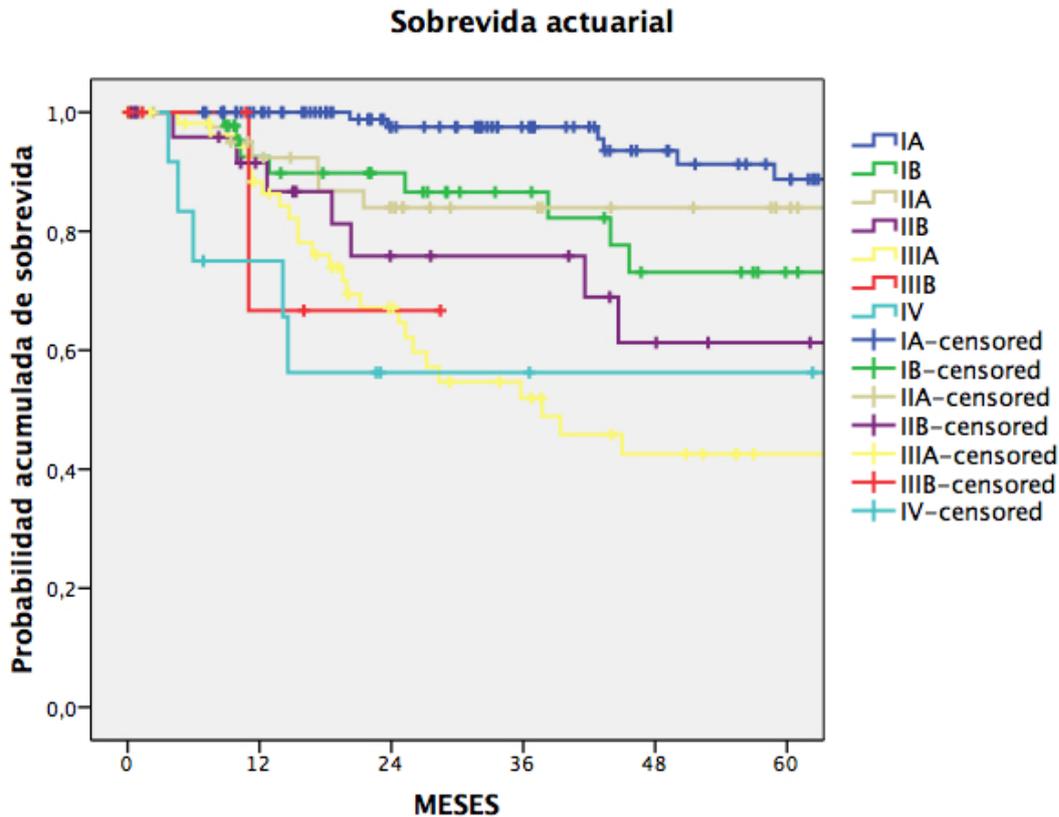


Tabla N° 34: Supervivencia actuarial (Log-Rank Test) según sexo

Sobrevida		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Sexo	Pacientes					
Femenino	106	95%	88%	86%	82%	82%
Masculino	196	91%	82%	78%	70%	67%

**Overall Comparisons**

Overall Comparisons				
	Chi-Square	Df	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	3,753	1	,053	

Test of equality of survival distributions for the different levels of sex.

Test of equality of survival distributions for the different levels of sex.

Figura N° 10. Supervivencia actuarial de acuerdo al Sexo

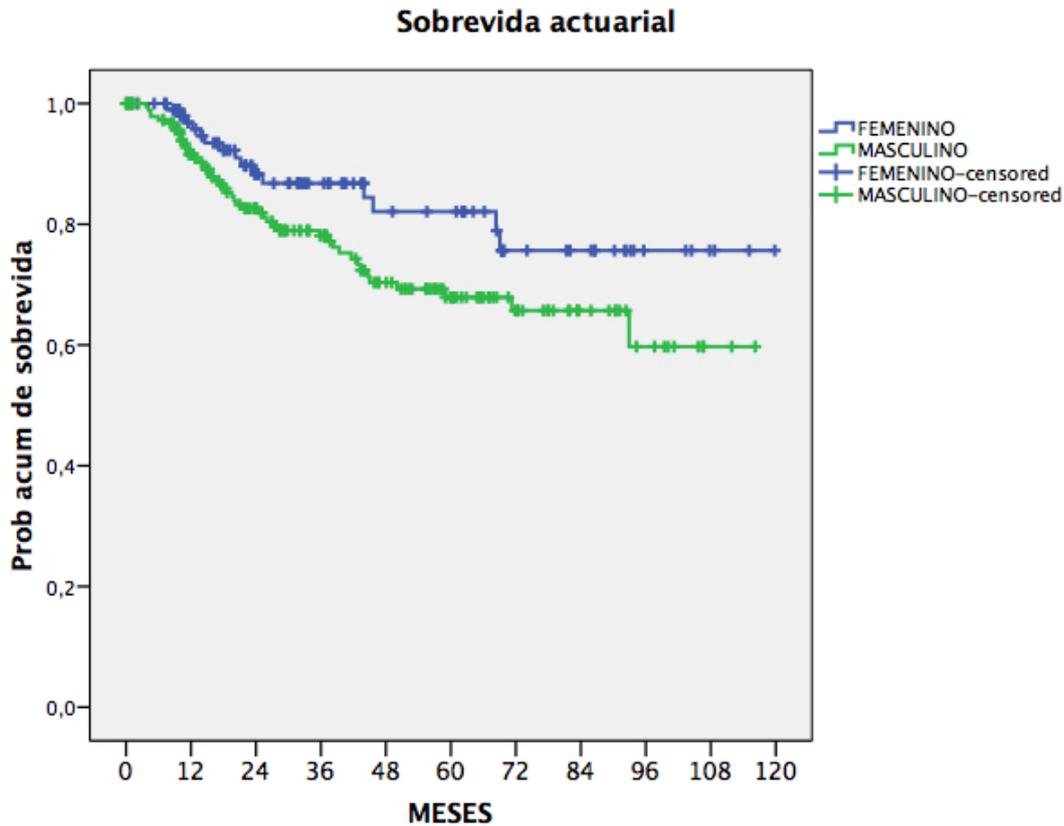


Tabla N° 35: Supervivencia actuarial (Log-Rank Test) de acuerdo a la forma de presentación

Sobrevida		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Síntomas	Pacientes					
No	200	95%	88%	83%	79%	78%
Si	77	91%	76%	74%	66%	63%

Overall Comparisons

Overall Comparisons				
	Chi-Square	Df	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	5,373	1	,020	

Test of equality of survival distributions for the different levels of SINT.

Test of equality of survival distributions for the different levels of SINT.

Figura N° 11: Curvas de Supervivencia actuarial de acuerdo al forma de presentación

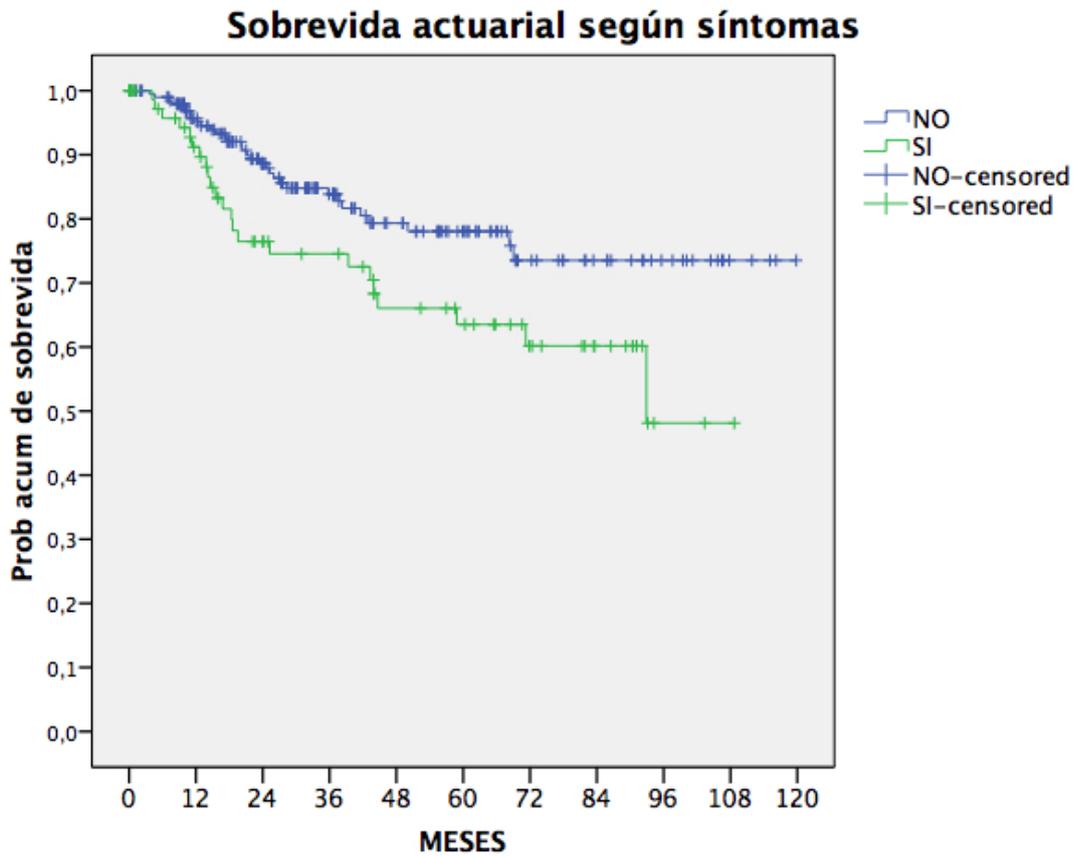
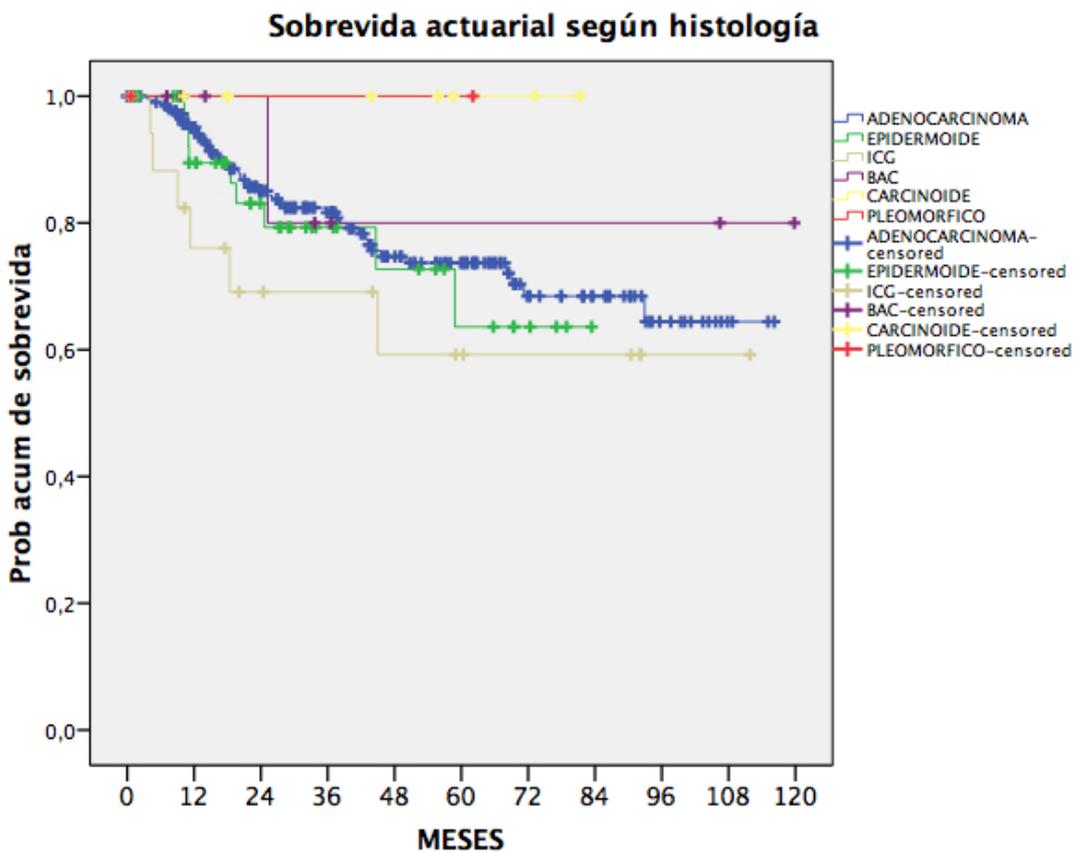


Figura N° 12: Supervivencia Actuarial de acuerdo a la Histología



P= NS

Tabla N° 36: Supervivencia actuarial (Log-Rank Test) según tamaño

Sobrevida		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Síntomas	N=					
Menor de 2 cm	88	97%	96%	96%	93%	89%
De 2 a 3 cm	49	98%	90%	90%	84%	84%
De 3 a 5 cm	30	96%	92%	83%	72%	72%
De 5 a 7 cm	7	85%	68%	68%	68%	68%
Mayor a 7 cm	3	66%	66%	66%	33%	33%

Overall Comparisons

Overall Comparisons				
	Chi-Square	Df	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	11,757	4	,019	
Test of equality of survival distributions for the different levels of Tama.				

Test of equality of survival distributions for the different levels of Tama.

Figura 13. Supervivencia actuarial de acuerdo al tamaño tumoral

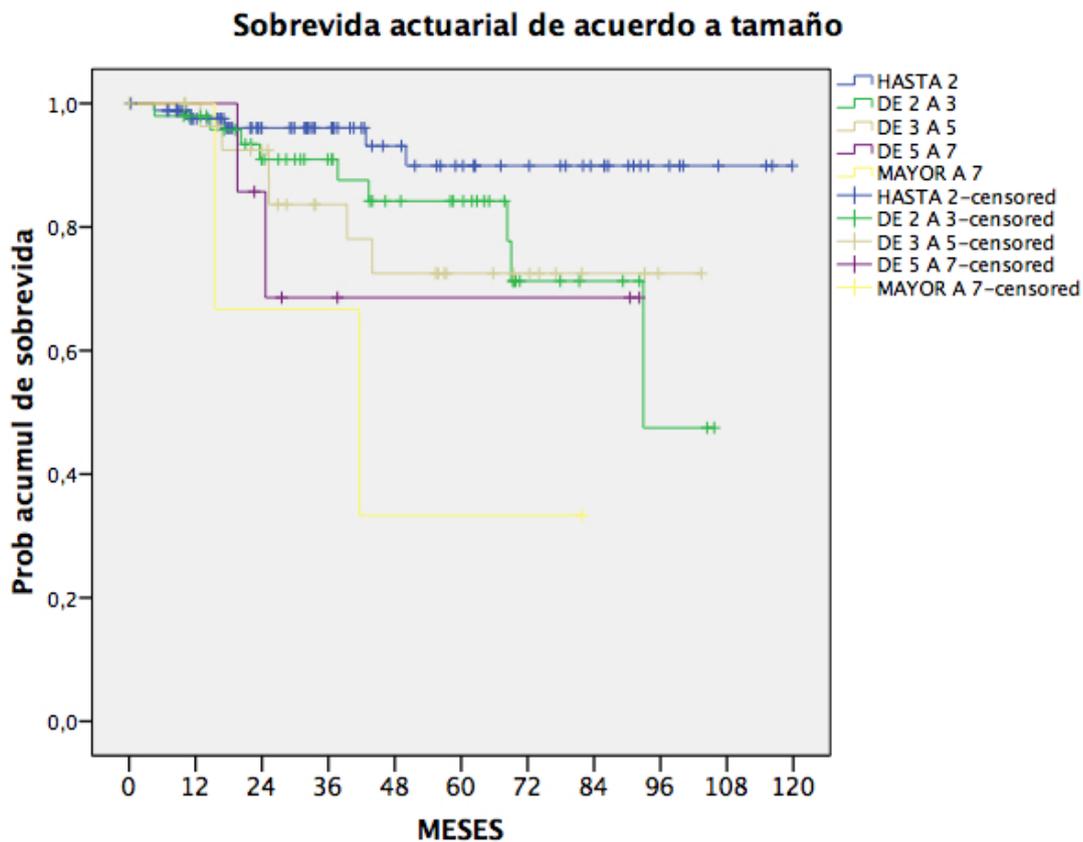


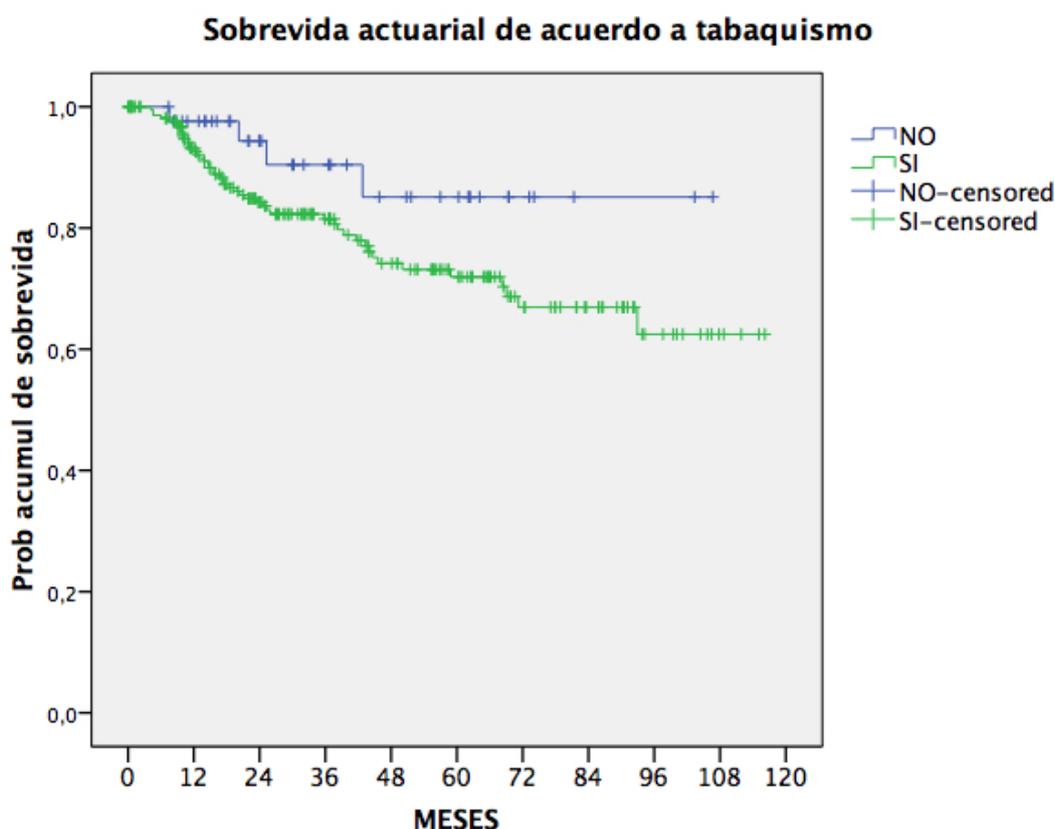
Tabla N° 37: Supervivencia actuarial (Log-Rank Test) según condición de fumador

Sobrevida		1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Tabaquismo	Pacientes					
No	43	97%	94%	90%	85%	85%
Si	226	93%	84%	81%	74%	71%

Overall Comparisons

Overall Comparisons				
	Chi-Square	Df	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	2,837	1	,092	
Test of equality of survival distributions for the different levels of Tabaco.				

Figura 14 Supervivencia Actuarial según condición de fumador



## TRATAMIENTO ADYUVANTE

Sabiendo que en una proporción significativa el tratamiento quirúrgico es insuficiente para controlar la enfermedad y por lo tanto es necesario instituir otro tipo de terapéuticas, es bueno que el cirujano torácico esté al tanto de cual es el cuadro de situación a este respecto. Sin entrar en detalles agobiantes se tratará de desarrollar la actualidad acerca de los llamados tratamientos adyuvantes con especial referencia a la quimioterapia.

## - QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

Esta estrategia ha sido propuesta para el abordaje de casos seleccionados, principalmente aunque no de modo exclusivo, de Estadios IIIA, y por tanto ya ha sido desarrollado en ese punto.

Distintos grupos han ejecutado experiencias para extender la aplicación de quimioterapia preoperatoria en estadios más tempranos sin embargo como también se expresa en otro parte de esta obra, no se ha logrado consenso y no es hoy una indicación estándar, la administración de quimioterapia en el preoperatorio del Estadio I ni tampoco en el Estadio II

## - QUIMIOTERAPIA POST- OPERATORIA

En lo que respecta a la quimioterapia en el cáncer de pulmón, en forma particular su administración en el post-operatorio, se puede decir que hay un antes y un después del meta-análisis publicado en el año 1995 en el *British Medical Journal*<sup>249</sup>. Dicho meta- análisis representó un punto de quiebre ya que logró luego de un exhaustivo análisis dividir los resultados de los regímenes en base a agentes alquilantes, ciclofosfamida y nitrosurea, de los efectos logrados con la quimioterapia basada en derivados del platino. Mientras que en los primeros se observó un efecto deletéreo, manifestado en un detrimento de la expectativa de vida del 4% a los dos años, y del 5% a los cinco años, en los pacientes tratados con quimioterapia; en los pacientes tratados con platino, la expectativa de vida presentaba un incremento del 5% en aquellos que habían sido sometidos a cirugía previa con resección completa, comparados con los que habían sido sometido solo a cirugía sin el agregado de drogas sistémicas. El estudio determinó un cambio de actitud, frente a un escepticismo previo en cuanto a los logros del tratamiento quimioterápico del cáncer de pulmón.

Fue un paso muy importante ya que estableció el beneficio de la quimioterapia y definió qué régimen aportaba beneficios y cual no. A pesar de lo dicho el estudio no fue categórico en cuanto a discriminar cuáles eran los grupos que alcanzaban mayor beneficio, en lo que se refiere específicamente a tipo histológico, estadio tumoral patológico y estado general del paciente.

Los datos aportados por el meta-análisis a favor del uso de la quimioterapia produjeron tanto entusiasmo que se desarrollaron múltiples ensayos clínicos con la finalidad de reproducir aquel beneficio en estadios más tempranos, habida cuenta del alto índice de recurrencias en este grupo de pacientes. La preocupación incluía a aquellos que fueran sometidos a una resección completa junto con una correcta estadificación intraoperatoria del mediastino. Cabe recordar que la tasa de recurrencia entre los pacientes quirúrgicos oscila entre el 30 y el 70%.

Dentro de los estudios que analizaron este tema, si se consideran los más importantes por el volumen de pacientes y por su calidad metodológica, algunos de ellos mostraron resultados favorables en los grupos tratados con el agregado de quimioterapia (IALT y ANITA)<sup>250,251</sup> mientras que en otros el resultado fue negativo (ALPI y BLT)<sup>252,253</sup>. Con la finalidad de resolver esta incógnita y a la vez determinar cuáles eran los grupos que más se favorecían con el uso de la quimioterapia Pignon, Tribodet, Scagliotti y col ejecutaron un importante meta-análisis<sup>254</sup>.

Este meta- análisis incluyó los trabajos más consistentes de los últimos años, referidos en el párrafo anterior: el JBR10, ALPI, el ANITA, el IALT y el Big Lung Trial, resultando a su vez en una actualización del antiguo meta-análisis del año 1995, ahora con drogas modernas<sup>255</sup>.

Incluyó 4584 pacientes, con un seguimiento promedio de 5,2 años (4,7-5,9 años), se trataba de pacientes operados excluyendo aquellos con resección incompleta o que hubieran recibido quimioterapia en el preoperatorio. Todos los pacientes incluidos en el grupo tratamiento fueron sometidos a quimioterapia, su enorme mayoría en base a Platino y con el agregado de un “doblete” de segunda generación (Vinorelbine-Vindesina- Etopósido), administrados durante 3 ó 4 ciclos. La radioterapia fue opcional en 4 de los 5 ensayos, dependiendo de los hallazgos de compromiso ganglionar y siempre después de la quimioterapia.

La quimioterapia arrojó claros beneficios cuando se lo comparó con el grupo control, en términos de supervivencia y período libre de enfermedad.

Los grupos que más se beneficiaron fueron:

- Pacientes con buen estado general (PS 0),
- adenocarcinomas,
- Estadios II y III,
- y que fueron sometidos a una resección distinta a una neumonectomía.

El agregado de quimioterapia en el Estadio IA no se encuentra sustentado por ningún estudio, de hecho en la gran mayoría de los ensayos es motivo de exclusión. El estudio LACE, ya mencionado no mostró beneficio para un grupo de 347 pacientes en Estadio IA.

Hasta el día de hoy no hay ningún trabajo que avale el agregado de quimioterapia, luego de la resección completa de un carcinoma de células no pequeñas T1N0M0. Lo mismo puede decirse con respecto a los intentos de realizar quimioterapia de inducción en pacientes candidatos a la resección quirúrgica<sup>256</sup>.

Un punto de controversia es el agregado de quimioterapia en el Estadio IB, que reúne a los tumores sin compromiso ganglionar pero en los que el tamaño, permite prever una mayor incidencia de recurrencia y a los que se teoriza, la quimioterapia puede ayudar a disminuir esta tendencia. A pesar de múltiples experiencias llevadas a cabo no hay consenso para poder recomendar su administración en el post-operatorio. El análisis de sub- grupos del LACE mostró una tendencia favoreciendo el uso de Cisplatino y Vinorelbine, mostrando una mejoría en la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad pero sin que esto fuera estadísticamente significativo.

En un ensayo clínico llevado a cabo por el Cancer and Leukemia Group B (CALGB- trial 9633<sup>257</sup> abordó de manera específica el Estadio IB; este trabajo mostró un beneficio en los pacientes tratados con quimioterapia; se observó en los datos provisionales un Hazard Ratio de HR 0,62; IC 0,44-0,89; P=0,014 a favor de la quimioterapia, con un seguimiento medio de 2,8 años.

Sin embargo en la publicación final, tan solo un año más tarde, no se logró demostrar beneficio para el grupo tratado.

El tema fue retomado y publicado un año más tarde por el Intergrupo americano, en un nuevo ensayo clínico randomizado, que incluyó 482 pacientes con resección completa de cáncer de pulmón, Estadios Ib (T2) y IIa (T1N1 T2N1). Se constató un aumento en la supervivencia y en el tiempo libre de enfermedad en los Estadios II, y una tendencia favorable en los Estadios IB, solo estadísticamente significativa en los tumores mayores a los 4 cm. En estos tumores mayores a los 4 cm la supervivencia a 5 años para el grupo tratado con quimioterapia fue de 79%, lo que fue significativamente superior al 59% del grupo control. (HR, 1.73; 95% CI, 0.98 to 3.04; P =0.06)<sup>258</sup>

Hasta el momento, por lo tanto no hay una recomendación formal para el agregado de quimioterapia en los Estadios IB, me refiero a tumores T2a, que hayan sido resecados de manera completa. Sin embargo el análisis de características especiales de cada caso en particular, que permitan deducir que se está frente a un tumor agresivo podría volcar la decisión hacia el agregado de quimioterapia, luego de una pormenorizada presentación de las ventajas y de los riesgos al paciente.

Volviendo al Estadio IIIA, en este subgrupo formado mayoritaria aunque no exclusivamente por pN2, el beneficio esperable con el agregado de quimioterapia, es una reducción del riesgo de muerte entre un 17 y un 20%<sup>250,251,252,253,259</sup>, y por lo tanto como se vio al desarrollar los lineamientos y recomendaciones para el Estadio IIIA el agregado de la quimioterapia es hasta el día de hoy y con los datos que contamos en la actualidad indiscutible.

## - **RADIOTERAPIA POST- OPERATORIA**

Con respecto a la utilización de la radioterapia en el postoperatorio, el estudio PORT<sup>260</sup> ha mostrado un efecto significativamente detrimental en la supervivencia de los Estadios pI.

En aquellos pacientes que presentaban compromiso ganglionar, mostraron una disminución en la tasa de recaídas locales, en especial en los tumores que tenían compromiso de los ganglios mediastínicos, con metástasis masiva y de manera muy especial con ruptura capsular y compromiso de la grasa mediastínica, perinodal.

Teniendo en cuenta los avances que se presentaron en los últimos años, en los aspectos tecnológicos que rodean a la radioterapia moderna, se están revisando los resultados esperados con esta terapéutica.

Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico aleatorizado estudiando los beneficios de la radioterapia moderna, sobre pacientes pN2, con resección completa, para pacientes con Estadio IIIA y IIIB<sup>261</sup>, hasta el momento se puede decir:

R: la quimioterapia adyuvante basada en Cisplatino es recomendada en pacientes con Estadios II y III. El agregado de radioterapia para disminuir la tasa de recurrencias loco- regionales puede ser considerada.

En nuestra población pudimos recabar la información en 361 pacientes, en 42 oportunidades se optó por terapia de inducción, de los 319 casos restantes, se utilizó algún tipo de terapia adyuvante en el postoperatorio en 114 pacientes, lo que representó el 35,73% de la totalidad de los pacientes analizados.

Tabla 38: Adyuvancia postoperatoria

	Sin Adyuvancia	Adyuvancia	%	Adyuvancia	Total
IA	124	1	0,8	1	125
IB	52	4	7,14	4	56
IIA	10	29	74,36	29	39
IIB	7	19	73,07	19	26
IIIA	8	52	86,67	52	60
IIIB	1	2	66,67	2	3
IV	3	7	70	7	10
Total	205	114	35,73	114	319

## SITUACIONES ESPECIALES

### Nódulos satélites

#### Segundo tumor primario sincrónico

#### Segundo tumor primario metacrónico

#### Metástasis cerebral única

#### Metástasis suprarrenal única

Se abordarán estos puntos asociados en dos grupos separados. Por un lado la enfermedad múltiple pulmonar y por el otro la enfermedad oligo- metastásica.

### ❖ Satelitosis y Tumores múltiples

#### ❖ Satelitosis:

En ocasiones el cáncer puede presentarse con más de un foco ya sea confirmado o sospechado. La aparición en estudios radiológicos de una segunda lesión crea dificultades diagnósticas. Su presencia ronda entre el 10 y el 15% de las presentaciones radiológicas, si se toma en cuenta a las lesiones no calcificadas de un tamaño de 4 a 12 mm; este número con las técnicas más avanzadas, tomógrafos multi-

slice con cortes de 1 ó 2 mm, quizá sea hoy más frecuente. Estas lesiones, como se ha visto en especial en los programas de detección temprana, son en su mayoría (60- 85%) benignas, por supuesto si excluimos: lesiones metastásicas de otros primarios conocidos o los carcinoma bronquiloalveolares, ya que en estas dos formas especiales la presentación multifocal es frecuente.

La 7ª edición del sistema de estadificación TNM para tumores malignos, clasifica al segundo foco de cáncer como:

- T3 cuando se encuentra dentro del mismo lóbulo,
- T4 cuando se presenta en distinto lóbulo ipsilateral.
- M1a al nódulo contra lateral o nódulos pleurales

Sin embargo esta clasificación no ayuda para agrupar los tumores de acuerdo con situaciones biológicas similares. A pesar de que un segundo foco tumoral puede representar una diseminación hematógena metastásica, también puede ser un segundo tumor primario o un segundo foco pero de diseminación local.

- En la 2ª edición de las guías de práctica clínica del ACCP se define como nódulo satélite de tumor primario
  - cuando tienen misma histología,
  - se encuentra en el mismo lóbulo que el primario
  - y no presenta metástasis sistémicas.

En los pacientes que presentaron nódulos satélites se ha insistido desde los trabajos de Deslauries en el año 1989, que el pronóstico es francamente más favorable que cuando se presenta en otro lóbulo. Esto fue tenido en cuenta en la última versión y validado por los análisis estadísticos, por lo que fueron reclasificados como T3 , lo que determinó su inclusión en Estadio IIB, siempre y cuando no exista compromiso ganglionar. Contrariamente, si se acompaña de compromiso N1 será Estadio IIIA y a su vez el compromiso de los ganglios N2 lo transforma en Estadio IIIB.

La expectativa de vida a 5 años, para el primer caso, o sea IIB, es en promedio de 64%.

Teniendo en cuenta estas aclaraciones, se enumeran a continuación las recomendaciones del American College of Chest Physicians:

R: La detección de un nódulo satélite en pacientes con sospecha o confirmación de cáncer de pulmón, no es necesario otro estudio adicional, fuera de los que están normalmente indicados por el tumor principal.

R: la detección o identificación de enfermedad metastásica o compromiso ganglionar mediastínico es comandada por el tumor primario y no debe ser modificado por la presencia de uno o más nódulos satélites.

R: la detección de nódulos en el mismo lóbulo no modifica la estrategia quirúrgica, en la que se debe completar la lobectomía y el vaciamiento mediastínico.

## ❖ Tumores múltiples

El tumor pulmonar primario múltiple puede darse en tres situaciones diferentes:

- Misma histología, pero anatómicamente separados:
  - deben estar en diferentes lóbulos,
  - no presentar compromiso ganglionar N2 como tampoco N3;
  - ni presentar metástasis sistémicas.
- Misma histología, pero temporalmente separados:
  - el intervalo entre los tumores debe ser mayor o igual a 4 años
  - y no presentar metástasis de ninguno de los cánceres.
- Diferente histología:
  - diferente tipo histológico,

- diferente característica genética molecular,
- nacer separadamente desde un foco de carcinoma in situ.

La incidencia de cáncer de pulmón múltiple es de aproximadamente 1,6% por paciente y por año, con un claro predominio en los pacientes que persisten en el hábito tabáquico. Alrededor de un tercio es sincrónico.

Si tenemos en cuenta los tumores de presentación sincrónica

- alrededor de 30% son hallados de manera incidental durante la toracotomía
- 55% tiene el mismo tipo histológico
- 60% son carcinomas epidermoides
- 50% se encuentran en Estadio I
- En el 80% se logra una resección completa de ambos tumores

La definición y diferenciación entre tumor sincrónico es dificultosa y esto se deja entrever en reportes de supervivencia muy dispares, lo que permite suponer que se engloban en una misma definición tumores diferentes. De todas maneras la resección está indicada luego de una cuidadosa selección

R: Ante la sospecha de tumor sincrónico, una meticulosa búsqueda de tumor extratorácico debe ser llevada a cabo

Por último la metástasis pulmonar por diseminación hematogena se define cuando tiene:

- misma histología y múltiple metástasis sistémicas
- misma histología, en lóbulos diferentes
- un intervalo menor a 2 años.

## ❖ Enfermedad oligo- sintomática

### ❖ Metástasis cerebral única:

Aproximadamente el 25% de los pacientes con estadio IV NSCLC tienen metástasis cerebral junto con otros sitios de metástasis. La supervivencia media de los pacientes que tienen metástasis cerebrales es de aproximadamente 2 meses cuando son tratados solamente con esteroides y de 3 a 6 meses cuando son tratados con radioterapia holocraniana (Whole Brain Radiotherapy). Como la supervivencia de los pacientes con metástasis cerebral es tan corta se considera esto como razón para realizar un tratamiento agresivo de las metástasis cerebrales que incluye la resección quirúrgica o por radiocirugía como un tratamiento paliativo para prolongar el tiempo y la calidad de vida. Sin embargo en los pacientes cuyo único sitio de metástasis es el cerebro es razonable considerar un tratamiento agresivo de la metástasis y de la lesión primaria, como tratamiento potencialmente curativo, ya sea por resección quirúrgica de la metástasis cerebral o la ablación por radiocirugía. Si bien no hay estudios randomizados, que hayan evaluado los resultados de la resección quirúrgica de la metástasis cerebral al compararlo con la ablación por radiocirugía, los datos obtenidos en aquellos pacientes que fueron tratados con intención paliativa no parecen ser diferentes.

Los pacientes con metástasis cerebrales pueden ser seleccionados para tratamiento curativo luego de haber descartado otros sitios de metástasis. Al mismo tiempo, tanto las metástasis cerebrales como el tumor primario deben ser resecables completamente (en la presentación sincrónica). Es razonable asumir que los pacientes con N2 o N3 no serían buenos candidatos para este abordaje, aunque la literatura es escasa en ese punto. De todas maneras, nos parece razonable realizar mediastinoscopia en estos pacientes y evaluar el grado de compromiso de los ganglios mediastínicos. El subtipo histológico no juega un papel en la toma de decisión. El número de metástasis ha sido discutido y si bien inicialmente solo estaba reservado

para la metástasis única, en los últimos años la indicación se extendió hasta un número de tres metástasis, siempre y cuando se pueda asegurar una resección de la totalidad de las lesiones.

El resultado es más optimista en pacientes jóvenes, mujeres, con presentación meta crónica. También es mejor en pacientes con lesiones supratentoriales y con lesiones cerebrales menores a 3 cm de diámetro. Sin embargo estas consideraciones son relativas y no necesariamente deben excluir pacientes que de otra manera serían candidatos y en los cuales la resección completa fuera posible.

La supervivencia global para todos los pacientes con metástasis cerebrales tratados con intento curativo

- es en promedio del 14% (rango 8 a 21%).
- La supervivencia a 5 años llega en promedio al 21% (rango 16 a 30%).
- La mortalidad operatoria es baja promedio del 2%.
- Aproximadamente dos tercios de la población estudiada es con presentación metacronica.
- Es controvertido el uso de radioterapia holocraneana (WBRT) adyuvante luego de la resección de la metástasis aislada de cerebro. Los estudios retrospectivos no han demostrado que tenga beneficios significativos en la supervivencia, de todas maneras las poblaciones analizadas siempre han sido escasas en número.
- No hay datos tampoco acerca del valor de la quimioterapia adyuvante en los pacientes a los que se les realizó una resección completa.

## **RECOMENDACIONES:**

- 1- En pacientes que tienen metástasis únicas cerebrales y que son considerados candidatos para resección, con un estadio I o II de tumor pulmonar primario, se recomienda hacer estadificación invasiva del mediastino y extratorácica por imágenes (TC/RMN de cerebro junto a PET corporal total o en caso de no contar con PET, CT abdominal y centellograma óseo corporal total).
- 2- El compromiso de los ganglios mediastínicos y/o enfermedad metastásica representan una contraindicación para la resección.
- 3- En pacientes sin otro sitio de metástasis y tumor primario sincrónico resecable N0, o N1, se recomienda la resección por cirugía o ablación por radiocirugía de la metástasis única cerebral, junto con la resección del tumor primario.
- 4- En pacientes sin otro sitio de metástasis y resección completa previa del tumor primario, en la presentación meta crónica, se recomienda la resección o ablación por radiocirugía de la metástasis cerebral..
- 5- En pacientes en los que se realizó resección completa con intento curativo de la metástasis cerebral, la radioterapia holocraneana (WBRT) es sugerida aunque es controvertido si tiene o no beneficios en la supervivencia o en la tasa de recidiva de las metástasis cerebral
- 6- En pacientes que realizaron resección con intento curativo de la metástasis y el tumor primario, la quimioterapia adyuvante puede ser considerada.

## **❖ Metástasis suprarrenal única:**

Pacientes altamente seleccionados son los que realizaron resección de una metástasis única suprarrenal de NSCLC con intento curativo, y seguramente existe un sesgo de publicación, como en otros grupos, en los que se reportan solo los casos con resultados favorables.

La supervivencia global a 5 años de estos pacientes ha oscilado entre el 10 al 23%. La supervivencia luego de la resección del tumor primario y la metástasis suprarrenal parece ser mejor cuando el paciente no tiene compromiso mediastínico. Todos los demás factores pronósticos no parecen influir.

## RECOMENDACIONES:

- 1- En pacientes con metástasis única suprarrenal que son considerados para resección quirúrgica con intento curativo, se recomienda estadificación invasiva del mediastino y por imágenes de las lesiones extratorácicas (TC/RMN de cerebro junto a PET corporal total o en caso de no contar con PET, CT abdominal y centellograma óseo corporal total). El compromiso de los ganglios mediastínicos y/o la presencia de enfermedad metastásica representa una contraindicación para la resección.
- 2- En pacientes con tumor sincrónico resecable N0 o N1 y sin otros sitios de metástasis. La resección del tumor primario y de la metástasis suprarrenal única es recomendada.
- 3- En pacientes con ningún otro lugar de metástasis y una resección previa completa de cáncer de pulmón, en la presentación meta crónica, se recomienda la resección de la metástasis suprarrenal cuando el intervalo libre de enfermedad es mayor a 6 meses y se ha efectuado una resección completa del tumor primario.

Para cerrar este tema puedo decir que la experiencia, al igual que en otros grupos quirúrgicos es escasa, y ronda casi lo anecdótico, de todas maneras en la serie analizada tuvimos oportunidad de tratar dos pacientes con metástasis cerebral única de los cuales uno de ellos está vivo y libre de enfermedad a casi dos años del diagnóstico de la metástasis cerebral. El otro paciente con metástasis cerebral luego de haber logrado una resección completa de la lesión cerebral sincrónica y del tumor pulmonar, tuvo una rápida recurrencia local a nivel pulmonar.

En el único paciente que forma parte de esta serie, que presentó metástasis suprarrenal, se realizó suprarrenalectomía laparoscópica seguida de lobectomía superior derecha, lográndose resección completa de ambas lesiones y ausencia de compromiso ganglionar mediastínico, está vivo y libre de enfermedad a tres años del momento del diagnóstico.

En conclusión estos pacientes aunque de manera esporádica se presentan y debemos estar preparados para llevar a cabo una correcta selección y no rechazar en ellos tratamientos que aunque complejos y tediosos pueden ofrecer ventajas concretas.

## CONCLUSIONES

- El principal causante aunque no único, del cáncer de pulmón es el tabaco, y por lo tanto las políticas y promociones para disminuir su consumo, son las medidas más costo- efectivas para disminuir la incidencia.
- El mejor conocimiento del proceso de carcinogénesis, así como aspectos moleculares permitirán catalogar de modo más correcto distintos tumores que hoy se agrupan en forma conjunta.
- Estos mismos procesos deberían ayudar en la difícil encrucijada, en que se encuentra hoy la detección temprana del cáncer de pulmón, si se logran separar los tumores “indolentes” de aquellos agresivos.
- El mismo punto vale para los nódulos pulmonares en los que se ha avanzado mucho en la discriminación entre benignos y malignos; la resección en caso de sospecha de malignidad el mejor y más efectivo abordaje es la resección quirúrgica preferentemente a través de técnicas mini-invasivas
- El diagnóstico temprano de cáncer de pulmón permite un mayor índice de resecciones quirúrgicas en estadios tempranos, y esto debería influir en mejores supervivencias alejadas.
- La evaluación clínica y funcional destinadas a detectar factores de riesgo y una mejor selección de los pacientes quirúrgicos, debería traer aparejado una disminución de las tasas de morbi- mortalidad.
- Los avances tecnológicos, en especial en lo referente a los estudios basados en imágenes tradicionales, como las distintas variantes de la tomografía computada, asociada a la tomografía por emisión de positrones, y por otra parte las técnicas mini- invasivas de estadificación mediastínica, han permitido clasificar mejor los estadios tumorales.
- La mejor clasificación, a lo que deberá agregarse, posiblemente en un futuro próximo, categorización molecular, permite elegir la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso individual.
- En los Estadios iniciales del cáncer de pulmón de células no pequeñas, luego de una correcta estadificación y evaluación del riesgo quirúrgico, la mejor estrategia es la resección quirúrgica. El procedimiento considerado estándar es la lobectomía junto a una estadificación quirúrgica del mediastino. Las resecciones videotoracoscópica cuentan ya con el aval de una extensa experiencia internacional.
- En el Estadio IIIA, en especial en los casos en los que su inclusión se debe al compromiso ganglionar el tratamiento multimodal es el que cuenta con mayor aceptación, y es el recomendado.
- En casos especiales de Estadios más avanzados no debe rechazarse el tratamiento quirúrgico sin haber realizado previamente un análisis meduloso. La cirugía será producto de una ponderación de los beneficios probables, que ofrece una resección completa, pero balanceada con los riesgos propios de un procedimiento no estándar o combinado.
- Por último adhiero firmemente a la creación de grupos multiinstitucionales, que agrupen a todas las disciplinas involucradas en todo lo referente al cáncer de pulmón. La generación de este espacio es una necesidad impostergable para poder conocer la realidad nacional de la patología causante del mayor número de muertes de origen neoplásico en nuestro país.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Saad E. *Historia de la Cirugía Argentina 1930-2000*. RAC. N° Extraordinario 2005:8-240
- 2- Vassallo B. *Estadificación del cáncer de pulmón*. RAC N° Extraordinario 2003:91-214
- 3- *Mortalidad por tumores malignos, 1993-1996 y 1997-2000*. Boletín Nro 96. Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Dirección de Estadísticas en Informaciones de Salud, Ministerio de Salud, República Argentina. Buenos Aires, junio de 2002
- 4- Martini N, Bains MS, Burt ME et al. *Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120 –129.
- 5- *SEER Relative Survival Rates by Stage at Diagnosis. SEER 9 Registries for 1988–2003. Fast Stats: Lung and Bronchus Cancer*. Available at [http://seer.cancer.gov/faststats/sites.php?site\\_Lung\\_and\\_Bronchus\\_Cancer&stat\\_Survival](http://seer.cancer.gov/faststats/sites.php?site_Lung_and_Bronchus_Cancer&stat_Survival). Accessed January 10, 2008.
- 6- Henschke C, Yankelevitz D. *CT Screening for Lung Cancer: Update 2007*. *The Oncologist* 2008;13:65
- 7- Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. *Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in United States?*. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1142
- 8- Bailey-Wilson JE. Chapter 2. *Lung cancer susceptibility genes in Lung Cancer 3th Edition 2008*. Edited by Rothestim J, Cox JD, Ki Hong W
- 9- Doll R, Peto R. *The causes of cancer: Quantitative Estimates of avoidable Risks of Cancer in the United States Today*. New York: Oxford University Press, 1981
- 10- Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M et al. *Lung cancer attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study*. *Environ Health* 2007;6:7
- 11- Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, and Gamble GD. *COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history* *Eur Respir J* 2009 34:380-386
- 12- *Who Global Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER package*. Geneva, World Health Organization, 2008. [www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report).
- 13- Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. *The Tobacco Atlas. Third Edition*. American Cancer Society. World Lung Foundation. 2009. [www.TobaccoAtlas.com](http://www.TobaccoAtlas.com)
- 14- Verra F, Zabert G, Ferrante D, Morello P, Virgolini M. *Tobacco use among secondary school students in Argentina*. *Rev Panam Salud Publica*. 2009 Mar;25(3):227-33.
- 15- *Encuesta Sedronar 1999*. [www.msal.gov.ar/hm/site\\_tabaco/pdf/SEDRONAR1999.pdf](http://www.msal.gov.ar/hm/site_tabaco/pdf/SEDRONAR1999.pdf)
- 16- *Encuesta Sedronar 2004* [www.msal.gov.ar/hm/site\\_tabaco/pdf/SEDRONAR2004.pdf](http://www.msal.gov.ar/hm/site_tabaco/pdf/SEDRONAR2004.pdf)
- 17- *Programa Nacional de Control del Tabaco. Encuesta de Tabaquismo en Grandes Ciudades de Argentina, 2004*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2005).
- 18- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. *Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors*. *BMJ* 2004; 328: 1519
- 19- Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C. *Mortality from Tobacco in Developed Countries : Indirect Estimation from National Statistic*. *The Lancet* 1992; 339 : 1268-1278
- 20- Pitarque R., Perel P., Sánchez G. *Mortalidad anual atribuible al tabaco en Argentina, año 2000*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2000).
- 21- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004
- 22- Verra F, E Escudier, F Lebargy, JF Bernaudin, H de Cremoux, J Bignon. *Ciliary Abnormalities in Bronchial Epithelium of Smokers, Ex-smokers and Nonsmokers*. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995; 151 : 630-634.38
- 23- Nardini S, Bertoletti R, Rastelli V, Donner CF. *The Influence of Personal Tobacco Smoking on the Clinical Practice of Italian Chest Physicians*. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 1450-3

- 24- Rondelli P , Minervini MC, Patiño C, Zabert G, Castaño C, Gomez M. Zabert G, Physicians' knowledge and attitude towards tobacco AJRCC 159(3): A487, 1999
- 25- Zabert G, Minervini MC, Patiño C, Rondelli P, Castaño C, Gomez M. Smoking behavior in Physicians AJRCC 159(3): A486, 1999
- 26- Zabert G, Verra FB y Grupo de Estudio FUMAr. Estudio FUMAr (Fumar en Universitarios de Medicina en Argentina). Arch Bronconeumol 2004 ; 40 (supl 4): 28
- 27- Zylbersztejn H M, Cragnolino R, Francesia A N, Tambussi A , Mezzalira VJ, Levin RL, Michref A, Picarel AM, Robilotte A, Puleio PA, Rossi E, Escobar Calderón JG, Salvati AM, Ciruzzi M. Estudio Epidemiológico del Tabaquismo en Médicos. Rev Argent Cardiol 2003; 71: 178-184
- 28- Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N Engl J Med 1985;313:1511-4
- 29- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233-9
- 30- Pomerleau O F. Nicotine and the Central Nervous System : Biobehavioral Effects of Cigarette Smoking Am J Med. 1992 ; 93 : (Suppl 1A) 1A 2S-1A7S
- 31- Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Systemic nicotine-induce dopamine release in rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. Synapse. 1994 ; 16 : 36-44
- 32- Amtage F, Neugebauer B, McIntoch JM, Fraiman T, Zentner J, Feuerstin T. Characterization of nicotinic receptors inducing noradrenaline release and absence of nicotinic autoreceptors in human neocortex. Brain Res Bull. 2004; 62 : 413-23
- 33- Jimenez-Ruiz Carlos A.. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronchneumol 2003;39(1) 35-41
- 34- Fagerstrom KO; Measuring nicotine dependence a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. J Behav Med 1989;12:159-82.
- 35- Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD000165.
- 36- Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. JAMA 1988;259:2883-9.
- 37- Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2008;179:135-44.
- 38- Programa Nacional de Control del Tabaco. Guia Nacional de Tratamientos de la Adicción al Tabaco. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2005.
- 39- Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence:2008 Update. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.; 2008 May 2008.
- 40- Brambilla E, W.D. Travis, T.V. Colby, B. Corrinz, Y. Shimosato. The new World Health Organization classification of lung tumors Eur Respir J 2001; 18: 1059–1068
- 41- Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C et al Thyroid transcription factor 1--a new prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis. Ann Oncol. 2006;17:1673-6
- 42- Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, et al Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2009;41:22-9.
- 43- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al(2002). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. IARC Press: Lyon.
- 44- Colby TV, Koss M, Travis WD. 1995 Tumors of the Lower Respiratory Tract. 3<sup>rd</sup> ed. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC
- 45- Kaufman J, Carbone D: Lung Cancer. In: Roth J, Cox JD, Waun Ki Hong eds. Chapter 10:Molecular profiling for Early detection and prediction of response in Lung Cancer. 3ed. Blakwell Publishing Massachusetts, USA.2008; 153.
- 46- Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer.Eur Respir Mon 2001;17:86.

- 47- Salomaa E; S Sallinen, H Hiekkänen et al *Delays in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. Chest* 2005;128:2282-2288.
- 48- Maddaus MA, Ginsberg RJ. *Clinical features, diagnosis, and staging of lung cancer. Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschell HC. Thoracic surgery. New York, NY: Churchill Livingstone; 2002. p. 813–836*
- 49- Hirshberg B; Biran I; Glazer M; Kramer MR. *Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest* 1997 Aug;112(2):440-4.14
- 50- Colice GL. *Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. Chest. 1997;111:877-84.*
- 51- Oliver TW Jr; Bernardino ME; Miller JI; Mansour K; Greene D; Davis. *Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. WA Radiology* 1984 Oct;153(1):217-8.
- 52- Cheran, SK, Herndon JE, 2nd, Patz, EF Jr. *Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. Lung Cancer* 2004; 44:317
- 53- Patel, AM, Jett, JR, *Clinical presentation and staging of lung cancer. In: Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology, Aisner, J, Arrigada, R, Green, MR, et al (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, p. 293.*
- 54- Ost et al. *Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. N England J of Med* 2003;348:2535.
- 55- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. *Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet. 1999 Jul 10;354(9173):99-105.*
- 56- Gurney JW. *Doubling time. Available at: <http://www.chestx-ray.com/SPN/DoublingTime>. December 30, 2006.*
- 57- Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. *Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. Br J Radiol* 2000;73: 1252–1259.
- 58- U.S. Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: a report of the surgeon general. and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1982 Atlanta, Ga: U.S. Department of Health.*
- 59- Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. *A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q2325. Am J Hum Genet* 2004; 75:460–474.
- 60- Lee PN. *Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. Occup Environ Med* 2001;58: 145–153.
- 61- Gould M, Fletcher J, Ost D. *Evaluation of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Suppl. Chest* 2007.
- 62- Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. *Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. Cancer* 1995; 75:2844–2852.
- 63- Nomori H, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K. *Differentiating between atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma using the computed tomography number histogram. Ann Thorac Surg* 2003; 76:867–871.
- 64- Morihito Okada, Wataru Nishio, Toshihiko Sakamoto, et al. *Discrepancy of Computed Tomographic Image Between Lung and Mediastinal Windows as a Prognostic Implication in Small Lung Adenocarcinoma Ann Thorac Surg* 2003;76: 1828-1832.
- 65- Sone S, Takashima S, Li F y col. *Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet* 1998;351:1242.
- 66- Flieder DB; Port JL; Korst RJ et al. *Tumor size is a determinant of stage distribution in T1 non-small cell lung cancer. Chest. 2005; 128:2304.*
- 67- Henschke C, Yankelevitz D, Libby DM, et al. *Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
- 68- Detterbeck F. *The fruit of our efforts: time for a different view of lung cancer and CT screening. Thorax* 2009;64:465.
- 69- Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. *Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA* 2007;297:953–61.

- 70- Strauss, M, R Gleason, J Sugarbaker. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer: A reappraisal of randomized trials on lung cancer. *Chest* 1995;[suppl]107:270S-79S
- 71- Grannis, FW Lung cancer screening: conundrum or contumacy? *Chest* 2001;119,322-323
- 72- Hillerdal G Indolent lung cancers- Time for a paradigm shift. *JTO* 2008;3: 208.
- 73- Ross PJ; Ashley S; Norton A; et al - Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers?. *Br J Cancer*. 2004;90(10):1905-11.
- 74- Colinet B; Jacot W; Bertrand D; Lacombe S; et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. - *Br J Cancer*. 2005;93(10):1098-105.
- 75- Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine* 1990;69 N°1:1-33.
- 76- Karnofsky DA, Burchenal JH. (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press. Page 196
- 77- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
- 78- Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320.
- 79- Ferrigno, D., and G. Buccheri.. Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir. Med.* 1995;89: 587-597.
- 80- Gambhir S S, Shepherd J E, Shah B D, et al Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) Produced by the Centre for Reviews and Dissemination 2008 University of York.
- 81- D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): 39–40, 2008 *Guía de la European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- 82- Mountain CF, Calt DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radiat Ther Nucl Med* 1974; 120: 130-8.
- 83- Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225s-233s
- 84- Mountain CF. Revisions in the international staging system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
- 85- Union Internationale Contre le Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours SEVENTH EDITION* Edited by Leslie Sobin, Mary Gospodarowicz and Christian Wittekind. December 2009
- 86- *AJCC Cancer Staging Manual*. Edge, S.B.; Byrd, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. (Eds.) 7th ed., 2010.
- 87- Rami-Porta R. Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:159-61.
- 88- Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1:281-286.
- 89- Goldstraw P, Crowley JJ. *Cancer Research and Biostatistics* [consultado 22/09/2008]. Disponible en: [www.crab.org](http://www.crab.org)
- 90- Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:593-602
- 91- Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classifications for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:603-612.
- 92- Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:686-693

- 93- Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2:694-705*
- 94- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2:706-714.*
- 95- Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K. *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007;2:1067-1077*
- 96- Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3:1213-1223*
- 97- Zell JA, Ou SHI, Ziogas A, Anton-Calver H. *Validation of the proposed International Association for the Study of Lung Cancer non-small cell lung cancer staging system revisions for advanced bronchioloalveolar carcinoma using data from the California Cancer Registry. J Thorac Oncol. 2007;2:1078-1085*
- 98- Oliaro A, Filosso PL, Caballo A, Giobbe R, Mossetti C, Lyberis P. *The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34:438-443*
- 99- Lee JG, Lee CY, Kim DJ, Chung KY, Park IK. *Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33:480-484*
- 100- Lee JG, Lee CY, Park IK, Kim DJ, Chung KY. *Validity of IASLC proposals for the revision of the N descriptors in lung cancer. Interac Cardiovasc Thorac Surg. 2008;7:170*
- 101- Ruffini E, Filosso PL, Molinatti M, Mossetti C, Cristofori RC, Lyberis P. *Recommended changes for T and N descriptors proposed by the IASLC Lung Cancer Staging Project: a validation study from a single centre. Interac Cardiovasc Thorac Surg. 2008;7:226-227*
- 102- Filosso PL, Ruffini E, Pizzato E, Lyberis P, Giobbe R, Oliaro A. *Multifocal (MF) T4 non-small cell lung cancer: a subset with favourable prognosis. Interac Cardiovasc Thorac Surg. 2008;7:227*
- 103- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. *Noninvasive staging of nonsmall cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 178S-201S.*
- 104- Webb WR et al. *CT and MRI imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: repeat of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. Radiology 1991;178:705*
- 105- Toloza E, Harpole L, McCrory DC. *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003 (Suppl): 137s-46s.*
- 106- Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al.: *Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med 139 (11): 879-92, 2003*
- 107- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al.: *Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 213 (2): 530-6, 1999*
- 108- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M et al; American College of Chest Physicians. *Invasive mediastinal staging of nonsmall cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 202S-220S*
- 109- Lardinois D, Weder W, Hany TF. *Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003;348(25):2500-2507*
- 110- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al.: *Lymph node staging in non-small-cell lung*

- cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 16 (6): 2142-9, 1998
- 111- Van Tinteren H et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicenter randomized trial. *Lancet* 2002;359-388
  - 112- Reed CE, Harpole DH, Poshter KE et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group (ACSOG) Z0050 Trial: The utility of PET in staging patients with potentially operative non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943-1941
  - 113- Roberts PF, Follette DM, von Haag D, et al.: Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 70 (4): 1154-9; discussion 1159-60, 2000.
  - 114- Liewald F, Grosse S, Storck M, et al.: How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non-small-cell lung cancer? *Thorac Cardiovasc Surg* 48 (2): 93-6, 2000
  - 115- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, Mortelmans LA. Mediastinal lymph node staging with FDG- PET scan in patients with operable non-small cell lung cancer. *Chest* 1997;112:1480
  - 116- Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D, Atkins M. Clinical role of F-18  $\square$  uorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002;122:1918—24.
  - 117- Verhagen AT, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VCG, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MHJ, Corstens FHM, Oyen WJG. FDG-PET in staging lung cancer. How does it change the algorithm? *Lung cancer* 2004;44:175—81
  - 118- Lee PC, Port JL, Korst RJ, et al. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:177-181.
  - 119- Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125: 2300-8.
  - 120- MacMannus MP, Hicks RJ, Matthews JP et al. High rate of unsuspected distant metastasis by PET in stage III non-small cell lung cancer: implications of radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:287-29).
  - 121- Weder W, Schmidt RA, Bruchhaus H et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66:886-893.
  - 122- Didier Lardinois, Walter Weder, Marina Roudas, et al Etiology of Solitary Extrapulmonary Positron Emission Tomography and Computed Tomography Findings in Patients With Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6846-6853
  - 123- Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al.: Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 115 (3): 714-9, 1999
  - 124- Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al.: Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 27 (11): 1598-609, 2000
  - 125- Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS: Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Ann Thorac Surg* 66 (6): 1876-83; discussion 1883-5, 1998.
  - 126- Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, et al.: Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. *J Nucl Med* 37 (9): 1428-36, 1996.
  - 127- Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al.: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 359 (9315): 1388-93, 2002
  - 128- Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al.: Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22 (12): 2357-62,
  - 129- Silvestri GA, Littenberg B Colice GL. et al. The clinical evaluation for determining metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995:253-255.

- 130- Davies PC, Hudgins PA, Peterman SB. et al. Diagnosis of cerebral metastases: double dose delayed TAC vs contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 1991;12:293-300
- 131- Marom E, McAdams, H Erasmus J, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology* 1999;212:803-809.
- 132- Oliver TWJ, et al. Isolated adrenal masses in non-small bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984;153:217
- 133- Silvestri GA, et al. The relationship of clinical findings to TAC evidence of adrenal metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1992;102:1748
- 134- Boland GW, Goldberg MA, Lee, MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-(F-18)-fluoro-d-deoxy-D-Glucose. *Radology* 1995;194:131-134.
- 135- MaCloud TC et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with TC by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319
- 136- Meyers BF, Haddad F, Siegel BA et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography and positron emission tomography to screen patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:822-829
- 137- Pozo-Rodriguez F, Martin de Nocolas JL, Sanchez-Nistal MA et al. Accuracy of helical computed tomography and (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8348-8356
- 138- Daly BOT et al. N2 lung cancer: outcome in patients with false negative computed tomographic scan of the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:904
- 139- Schenk PA, et al. Comparison of the Wang 19-gauge and 22-gauge needle in the mediastinal staging of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1251
- 140- Harrow EM et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:601
- 141- Chin R Jr, et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosis and staging lung cancer: how many aspirates are needed? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:377
- 142- Schieppati E. La punción mediastinal a través del espolón traqueal. *Rev Asoc Med Argent* 1949;663:497-499.
- 143- Wang KP. Transbrochial needle aspiration and percutaneous needle aspiration for staging and diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med* 1995;16:535
- 144- Dasgupta A, Metha AC. Transbronchial needle aspiration: an underused diagnostic technique. *Clin Chest Med* 1999;20:39
- 145- Salazar AM, Wescott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:99
- 146- Ginsberg RJ et al. Evaluation of the mediastinum by invasive techniques. *Surg Clin North Am.* 1987;67:1025
- 147- Funatsu T y col. The rol of mediastinoscic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardivasc Surg* 1992;104:1688
- 148- Ginsberg RJ et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardivasc Surg* 1987;94:673
- 149- Sortini D et al. Video-assisted mediastinoscopy. A new application of television technology in surgery. *Minerva Chair* 1994;123:147S-156S
- 150- Vanisac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2002;76:208-212
- 151- Hürtgen M, Friedel G, Toomes H et al. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – technique and first results *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-351
- 152- Leschber G, Holinka G, Linder A. Video -assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – a method for systematic mediastinal lymphnode dissection *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:192-195
- 153- Kuzdza J, Zieliński M, Papla B et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy- the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Mar;27(3):384-90

- 154- Mc Neill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966; 2:532-539
- 155- Landrenau RJ et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:554
- 156- Roviato GC et al. Videothoracoscopic staging and treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;59:971
- 157- Cerfolio RJ et al. Accessing the aortopulmonary window (#5) and the paraortic (#6) lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:940-945
- 158- Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *JCO* 2005;23:8357-61
- 159- Kramer H, Groen HJM. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 238: 180-8.
- 160- Herth F, Becker HD, Erns A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Resp J* 2006;28:910
- 161- Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M et al. A prospective double blind comparison of endoscopic ultrasound, and broncoscopic fine needle aspiration for malignant mediastinal lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 2007;65:AB101
- 162- Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 15: 1989-95
- 163- Rusch V, Albain K, Turrisi A, et al. Phase III trial of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) versus CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: outcomes and implications for surgical management in North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl.2):S15 (abstract O-035)
- 164- Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P, et al. A randomized trial of radical surgery versus thoracic radiotherapy in patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer after response to induction chemotherapy (EORTC 08941). *J Clin Oncol* 2005; 23 no.16S:1095s (abstract 7015)
- 165- Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, et al: Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000, 70;391-395, 2000
- 166- De Leyn P, Stoobants S, Dewever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, Nafteux P, Van Raemdonck D, Mortelmans L, Nackaerts K, Vansteenkiste J. Prospective comparative study of integrated PET-CT with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy proven stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *JCO*, 2006, 24:3333-3339
- 167- Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS et al : An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 73:259-266, 2002.
- 168- Cerfolio RJ, Ojha B, Mukherjee S et al: Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:938-944, 2003.
- 169- Port JL, Kent MS, Korst RJ, et al : Positron emission tomography scanning poorly predicts response to preoperative chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;77:254-9.
- 170- Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al : Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128:892-899, 2004
- 171- Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy : a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1229-1235
- 172- Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, Eberhardt W, Stamatis G, Gauler T, Antoch G, Bockisch A, Stuschke M. Value of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of

- pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2006; 12: 97-106*
- 173- *Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Serra-Mitjans M, Hernadez-Rodriguez H. Remediastinoscopy: comments and updated results. Lung Cancer 2003; 42: 363-4.*
  - 174- *Van Schil P, Van Der Schoot J, Poniewierski J, et al : Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 37:281-285, 2002*
  - 175- *Stamatis G, Fechner S, Hillejan L, et al. Repeat mediastinoscopy as a restaging procedure. Pneumologie 2005; 59:862-866*
  - 176- *Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, Ris HB. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2003, 75, 1102-1106.*
  - 177- *Jaklitsch MT. Prospective phase II trial of pre-resection thoracoscopic (VATS) restaging following neoadjuvant therapy for IIIA-N2 NSCLC : results of CALGB 39803. J Clin Oncol 2005; 23 (16S) : 636s (abstract 7065)*
  - 178- *Annema JT, Veselic M, Versteegh MIM, Willems LNA, Rabe KF. Mediastinal restaging : EUS-FNA offers a new perspective. Lung Cancer 2003;42:311-318*
  - 179- *Esteva H. Complicaciones en las resecciones pulmonares. RAC N° Extraordinario 1999.*
  - 180- *Aller Álvarez JL, De Frutos Arribas JF, Díez Herranz A, et al. Comorbilidad. En: Grupo de Estudio del Carcinoma Broncopulmonar de SOCALPAR, editores. El carcinoma broncopulmonar en la Comunidad de Castilla y León. Año 1997. Madrid: FAES; 2000. p. 81-8*
  - 181- *López Encuentra A, and Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Comorbidity in lung cancer. A multicenter descriptive study of 2,992 patients. Lung Cancer. 2002;35:263-9*
  - 182- *Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Carcinoma broncogénico: algoritmo diagnóstico-terapéutico 2001. Disponible en: <http://www.mbeneumología.org>*
  - 183- *Wernly JA, DeMeester TR. Preoperative assessment of patients undergoing lung resection for cancer. En: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, editores. Thoracic oncology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 104-24.9*
  - 184- *British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax. 2001;56:89-108*
  - 185- *McClave SA, Snider HL, Spain DA. Preoperative issues in clinical nutrition. Chest. 1999;115 Suppl 5:S64-70.*
  - 186- *Belzberg H, Rivkind AI. Preoperative cardiac preparation. Chest. 1999;115 Suppl 5:S82-95*
  - 187- *Harpole DH, DeCamp MM, Hur K, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117:969-79*
  - 188- *Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. Eur Respir J. 1998;11:198-212*
  - 189- *Ladurie MLR, Ranson-Bitker B. Uncertainties in the expected value for forced expiratory volume in one second after surgery. Chest. 1986;90:222-8*
  - 190- *Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter CE. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. Am J Respir Crit Care Med. 1994;947-55*
  - 191- *Reilly J. Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. Chest. 1999;116:S474-6*
  - 192- *Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Chest. 1994;105:753-9*
  - 193- *Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1005-12*
  - 194- *Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. Can J Cardiol. 2002; 18:371-9*

- 195- Duque JL, and Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Mortality after pneumonectomy in patients with lung cancer and known cardiac disease. *Lung Cancer*. 2000;29 Suppl 1:135
- 196- Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery---executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2002 Mar 12;105(10):1257-67
- 197- Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest*. 1992;102:1774-9
- 198- Tsubota N, Yanagawa M, Yoshimura M, Murotani A, Hatta T. The superiority of exercise testing over spirometry in the evaluation of postoperative lung function for patients with pulmonary disease. *Surg Today*. 1994;24:103-5
- 199- Olsen GN, Bolton JWR, Weiman DS, Haynes JL, Hornung CA, Almond CH. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. *Chest*. 1991;99:587-60
- 200- Brunelli A, Refai M, Xiumé F y et al. Performance at Symptom-Limited Stair-Climbing Test is Associated With Increased Cardiopulmonary Complications, Mortality, and Costs After Major Lung Resection. *Ann Thorac Surg* 2008;86: 240-8
- 201- Wyser C, Stulz P, Soler M, Tamm M, Muller-Brand J, Habicht J, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1450-6
- 202- Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest*. 1995;108:341-8
- 203- Larsen RK, Svendsen UG, Milman N, Brenoe J, Petersen BN. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J*. 1997;10:1559-65
- 204- Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:730-4
- 205- Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL, Ruiz de Ona JM, Santa-Cruz Seminiani A, De Lucas Ramos P, García de Pedro J, et al. Papel de la estimación preoperatoria de la captación máxima de oxígeno en la predicción de insuficiencia cardiorrespiratoria en el período postoperatorio inmediato en la cirugía torácica. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:127-32
- 206- Bolliger CT, Soler M, Stulz P, Gradel E, Muller-Brand J, Elsasser S, et al. Evaluation of high-risk lung resection candidates: pulmonary haemodynamics versus exercise testing. A series of five patients. *Respiration*. 1994;61:181-6
- 207- Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1494-500
- 208- Walsh GL, Morice RC, Putnam JB, Nesbitt JC, McMurtrey MJ, Ryan B, et al. Resection of lung cancer is justified in high risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:704-11
- 209- Miyoshi S, Nakahara K, Ohno K, Monden Y, Kawashima Y. Exercise tolerance test in lung cancer patients: the relationship between exercise capacity and postthoracotomy hospital mortality. *Ann Thorax Surg*. 1987;44:487-90
- 210- Okada M, Okada M, Ishii N, Yamashita C, Sugimoto T, Okada K, et al. Right ventricular ejection fraction in the preoperative risk evaluation of candidates for pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:364-70
- 211- Olsen GN, Wiman DS, Bolton JWR, Gass D, McLain WC, Schoonover GA, et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation of tolerance to lung resection. *Chest*. 1989;95:267-73
- 212- Berrisford R, Brunelli A, Rocco G. The European Thoracic Surgery Database project: modeling the risk of in-hospital death following lung resection *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005;28 306-311

- 213- Bardoczky GI, Szegedi LL, D'Hollander AA, Moures JM, De Francquen P, Yernaut JC. Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effects of position and FiO<sub>2</sub>. *Anesth Analg*. 2000;90:35-41
- 214- Varela G, Del Barrio E, Jiménez M, García Cosmes P, Criado M, López Novoa JM. Papel del óxido nítrico en la adaptación del lecho vascular pulmonar a la ventilación unilateral durante intervenciones torácicas. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:194-8
- 215- Mascotto G, Bizzarri M, Messina M, Cerchierini E, Torri G, Carozzo A, et al. Prospective, randomized, controlled evaluation of the preventive effects of positive end-expiratory pressure on patient oxygenation during one-lung ventilation. *Eur J Anaesthesiol*. 2003; 20:704-10
- 216- Gale JW, Waters RM. Closed Endobronchial Anesthesia in Thoracic Surgery: Preliminary Report. *Anest. Analg*. 11: 283 – 287 1932
- 217- Carlens E. A new flexible double-lumen catheter for bronchospirometry. *J Thorac Surg*. 1949;18:742-6
- 218- Esteva H. Alejandro Posadas, Argentinian pioneer: thoracic surgery in Western World in his time. *Ann Thorac Surg* 2004;78:741
- 219- Horn L, Johnson DHEvarts A. Graham and the First Pneumonectomy for Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3268
- 220- Hanagiri T, Baba T, So T et al Time trends of surgical outcome with Non- small cel lung cancer *J Thorac Oncol*. 2010;5: 825–829
- 221- Koike T, Yamato Y, Asamura H, Tsuchiya R, Sohara Y, Eguchi K, MoriM, Nakanishi Y, Goya T, Koshiishi Y, et al. Improvements in surgical results for lung cancer from 1989 to 1999 in Japan. *J Thorac Oncol* 2009;4:1364
- 222- Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, Symons RG, Wood DE. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;87:995–1004
- 223- Kates M, Perez X, Gribetz J, Swanson SJ, McGinn T, Wisnivesky JP. Validation of a model to predict perioperative mortality from lung cancer resection in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:390
- 224- Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004699. Surgery for early stage non-small cell lung cancer
- 225- Walter J. Scott, John Howington, Steven Feigenberg, Benjamin Movsas and Katherine Pisters. *Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Stage I and Stage II : ACCP Evidence-Based Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Chest* 2007;132;234S-242S
- 226- Sculier JP, Berghmans T and Meert AP. Early Stages (I and II) NSCLC Update in Lung Cancer and Mesothelioma 2009 *Am J Respir Crit Care Med Vol* 2010;181:773–781,
- 227- Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Monson D. Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 563–572
- 228- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615–623
- 229- Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, Landreneau JR, Landreneau JP, Luketich JD, Landreneau RJ. Anatomic segmentectomy for stage I non–small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1662
- 230- Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: ameta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92: 1033–1037
- 231- Rami-Porta R and Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;39:426-435
- 232- Nakamoto K, Omori K, Nezu K; Lung Cancer Project Group of West-Seto Inland Sea, Japan. Superselective segmentectomy for deep and small pulmonary nodules under the guidance of three-dimensional reconstructed computed tomographic angiography *Ann Thorac Surg*. 2010 Mar;89(3):877-83.)
- 233- Dartevelle P, Yildizeli B and Mussot S Extended resections Chapter 13 pag 194. *Lung Cancer 3rd Edition*. Edited by Jack Roth, James Cox and Waung Ki Hong
- 234- Goldstraw P, Crowley JJ, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *JThorac Oncol* 2007;2:705–14

- 235- Ruckdeschel JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24:429–39. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981–9
- 236- Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243–65
- 237- Gonzalez S, Serra M, Cirera L, et al. Routine positron emission tomography (PET) and selective mediastinoscopy is as good as routine mediastinoscopy to rule out N2 disease in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2006; 24 No. 18S: 7031
- 238- Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(7):603–12
- 239- Siegenthaler M, Pisters K, Merriman K, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1105–12
- 240- Martin J, Ginsberg R, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1149–54
- 241- Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:181–5
- 242- Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III nonsmall-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:636–48
- 243- Lim E, Harris G, Patel A y col. Preoperative versus postoperative chemotherapy in npatients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trial. *J Thorac* 2009; 4: 1380-8
- 244- Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom A, Christian M, Gwyther S. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205–16
- 245- Albain K, Swann RS, Rusch V, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386
- 246- National Collaborating Centre for Acute Care February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care London. [www.rcseng.ac.uk](http://www.rcseng.ac.uk)
- 247- D'Addario G, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 (Suppl. 2):ii39–40
- 248- Robinson L, MD, FCCP; Ruckdesche J, MD, FCCP; Wagner Jr H, MD; and Stevens C, MD, PhD, FCCP Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA\* ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *CHEST* 2007; 132:243S–265S
- 249- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials *BMJ* 1995;311:899-909
- 250- The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmallcell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360,2004 y ANITA
- 251- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-727,2006)
- 252- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453–61

- 253- Waller D, Peake RJ, Stephens RJ, et al: *Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
- 254- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol* 2008;26:3552-9
- 255- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials BMJ* 1995;311:899-909
- 256- Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, Symons RG, Wood DE. *Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. Ann Thorac Surg* 2009;87:995-1004
- 257- Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al: *Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol* 2008; 26:5043
- 258- Butts C, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, Johnson D, Kesler K, Green M, Vincent M, Cormier Y, Goss G, Findlay B, Johnston M, Ming-Sound Tsao, and Shepherd F. *Randomized Phase III Trial of Vinorelbine Plus Cisplatin Compared With Observation in Completely Resected Stage IB and II Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Survival Analysis of JBR-10 J Clin Oncol* 2010; 28:29-34
- 259- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. *The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall cell lung cancer. N Engl J Med* 350:351-360, 2004. *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med* 352:2589-2597, 2005
- 260- PORTMeta-analysis Trialists Group. *Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 2 2005 Oxford: Update Software*
- 261- *Radiation therapy in treating patients with non-small cell lung cancer that has been completely removed by surgery. (Clinical Trials.gov no NCT 00410683) Bethesda MD: National library of Medicine* 2009. Accessed January 2 2009 at <http://www.clinicaltrials.gov/NCT 00410683>
-